

**МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ  
„ПРОФ. Д-Р ПАРАСКЕВ СТОЯНОВ” – ВАРНА  
ФАКУЛТЕТ ПО МЕДИЦИНА  
КАТЕДРА ПО НЕВРОЛОГИЯ И НЕВРОНАУКИ**

Доц. д-р Силва Петева Андонова-Атанасова, д.м.

**Лечение на острия исхемичен  
мозъчен инсулт  
с интравенозна тромболиза:  
проспективни проучвания върху  
изхода от болестта**

**АВТОРЕФЕРАТ**

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА  
НАУЧНА СТЕПЕН

**„ДОКТОР НА МЕДИЦИНСКИТЕ НАУКИ”**

по научна специалност: 03.01.19 неврология

**Официални рецензенти:**

Академик проф. д-р Екатерина Титянова, д.м.н.

Проф. д-р Димитър Минчев, д.м.

Доц. д-р Лиляна Хавезова, д.м.

**Варна**

**2015**



Дисертацията е написана на 300 страници, включващи 28 таблици, 76 фигури и 3 приложения. Литературната справка съдържа 344 заглавия (29 на кирилица и 315 на латиница).

Във връзка с дисертационния труд са отпечатани 12 публикации. Изнесени са 8 съобщения на национални и международни научни форуми.

Дисертантът **Силва Петева Андонова-Атанасова** е доктор по медицина, доцент по неврология и Началник Втора неврологична клиника с Отделение за интензивно лечение на неврологичните болести и Отделение за лечение на остри инсулти при УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна.

Дисертационният труд е обсъден и предложен за защита на разширен катедрен съвет на Катедрата по Неврология и невронауки при МУ „Проф. д-р Параскев Стоянов” - Варна на 07.04.2015г

Изследванията, свързани с настоящата дисертация са извършени във Втора неврологична клиника и в центъра по образна диагностика на УМБАЛ „Света Марина” - Варна.

Защитата на дисертационния труд пред Научно жури ще се състои на.....2015г. от..... часа в .....

# Съдържание

1. Въведение	6
<b>2. Цел и Задачи</b>	<b>12</b>
2.1.Цел	12
2.2. Задачи	12
<b>3. Методики и контингент</b>	<b>14</b>
3.1.Методики	14
3.1.1. Клинично изследване	21
3.1.2 Компютъртомографско изследване на глава	23
3.1.3. Времеви параметри по изпълнение на стандартните процедури при пациенти с ОИМИ	27
3.1.4. Статистически методи	29
3.2. Контингент	30
3.2.1. Болни с ОИМИ без тромболитично лечение	31
3.2.2. Болни с ОИМИ с тромболитично лечение	31
<b>4. Собствени резултати</b>	<b>34</b>
4.1. Болни с ОИМИ без тромболитично лечение	34
4.1.1. Клинични проучвания	34
4.1.2. КТ на глава	43
4.1.3. Времеви параметри по изпълнение на стандартните процедури при пацинети с ОИМИ	44
4.1.4. Корелативни зависимости между някой клинични, невроизобразяващи и времеви показатели и изхода от заболяването	47
4.1.5. Обсъждане	55

4.2. Болни с ОИМИ с тромболитично лечение	60
4.2.1. Клинични проучвания	60
4.2.2. КТ на глава	69
4.2.3. Времеви параметри по изпълнение на стандартните процедури при пациенти с ОИМИ	71
4.2.4. Корелативни зависимости между някои клинични, невроизобразяващи и времеви показатели и изхода от заболяването	74
4.2.5. Обсъждане	82
4.3. Сравнителни проучвания между болни с/без ТЛ	90
4.4. Индикатори за по-добър функционален изход от лечението на острия исхемичен инсулт	98
5. Подходи за оптимизиране на медицинската помощ при пациенти с остър ИМИ	106
<b>Заключение</b>	116
<b>Изводи</b>	121
<b>Приноси</b>	123
<b>Публикации във връзка с дисертационния труд</b>	125
<b>Книгопис</b>	128
<b>Приложения</b>	149

## Използвани съкращения

АИНМК	-	асимптомно исхемично нарушение на мозъчното кръвообращение
АКС	-	асимптомни каротисни стенози
АН	-	артериално налягане
АХ	-	артериална хипертония
ВСА	-	вътрешна сънна артерия
ДСА	-	дигитална субтракционна ангиография
ЕЕГ	-	електроенцефалография
ЕКГ	-	електрокардиограма
ЗД	-	захарен диабет
КТ	-	компютърна томография
КТА	-	компютъртомографска ангиография
НСИ	-	национален статистически институт
МРА	-	магнитнорезонансна ангиография
МРТ	-	магнитнорезонансна томография
МСБ	-	мозъчносъдова болест
ОИЛНБ	-	отделение за интензивно лечение на неврологичните болести
ОЛОМИ	-	отделение за лечение на остри инсулти
ОИМИ	-	остър исхемичен мозъчен инсулт
ОСА	-	обща сънна артерия
РФ	-	рискови фактори
СМА	-	средна мозъчна артерия
СЕА	-	каротидна ендартеректомия
СПО	-	спешно приемно отделение
СТА	-	каротидна транслуминална ангиопластика
ССЗ	-	сърдечно-съдови заболявания
ТЛ	-	тромболиза
АНА	-	американска сърдечна асоциация
АСО	-	американска асоциация по инсулти
ЕСО	-	европейска асоциация по инсулти

# 1. Въведение

Мозъчно-съдовите заболявания са глобален медицински и социален проблем поради високата болестност, смъртност и инвалидност, които причиняват.

По данни на Световната здравна организация годишно от мозъчен инсулт заболяват 15 млн. души по света, от които 5 млн. умират и 5 млн. остават трайно инвалидизирани. Ишемичният мозъчен инсулт (ИМИ) е четвъртата водеща причина за смърт в САЩ и втората в Австралия след исхемичната болест на сърцето с приблизителна честота 60 000 случая годишно [Ciccone A, 2003; Mullen M и съавт., 2012]. Смъртността е висока в Централна и Източна Европа в сравнение със Северна, Южна и Западна Европа [Saposnic G и съавт., 2013], като през последните 2 години водещи по смъртност от мозъчно-съдови заболявания са България, Румъния, Латвия и Македония.

Според Националния център по здравна информация през 2009 г. от мозъчен инсулт у нас са заболели 50 678 болни, от които 95.8% (48 551) са хоспитализирани. Преобладават случаите на остър исхемичен мозъчен инсулт (ОИМИ) – 85.6% (43 578 случая), като 51.2% от заболелите са жени [Andonova S и съавтори., 2010; Titianova E и съавтори., 2010; Titianova E и съавтори., 2009].

Тромболиза (ТЛ) чрез използване на rt-PA понастоящем е утвърдено диференцирано фармакотерапевтично лечение на ИМИ в острата му фаза.

Редица мултицентрови международни проучвания потвърждават терапевтичната ефикасност и безопасност на медикамента Actilyse® в сравнение с плацебо при пациенти с ОИМИ: NINDS (1995г), ECASS I, II, III (1995, 1999, 2003), ATLANTIS и сравнително ниския процент на симптоматични интракраниални кръвоизливи [*Clarc W и съавтори., 1999; Hacke W, 1995; Schellinger P и съавтори, 2008*].

Базирайки се на резултатите от тези проучвания по препоръка на АНА (Американска асоциация по сърдечни заболявания), ASO (Американска асоциация по инсулти) и ESO (Европейска организация по инсулти), през 2010 година времето за приложение на i.v. тромболитик е удължено от 3 на 4,5 часа.

В България първата ТЛ с rt-PA е проведена през 2005 година в град Пловдив [*Andonova S. и съавт., 2010; Titianova E. и съавт., 2010*].

Съществуват неоспорими доказателства за по-добри здравни резултати и ефективен клиничен мениджмънт на мозъчния инсулт в интегриран терапевтичен подход, като ключов фактор за подобряване на функционалния изход при пациентите с инсулт [*Дякова М и съавт., 2009*].

“Качеството” е един от най-обсъжданите въпроси и в теорията, и в практиката на мениджмънта на болестите. Стриктното спазване на стандартите за лечение на мозъчния инсулт е индикатор за високо качество на менажиране на пациентите.

Днес една от основните цели в медицината е подобряването на качеството, което трябва да отговори на изискванията на потребителите на здравни услуги.



Според определение на СЗО от 1987г.:

“В здравните заведения качеството е подход, който е призван да гарантира на всеки пациент съвкупността от диагностични и терапевтични дейности, които да осигурят най-добрия резултат по отношение на здравето в съответствие с актуалното състояние на медицинската наука, при най-добра цена за същия резултат, при най-нисък ятрогенен риск и при дълбоко удовлетворение от процедурите, резултатите и човешките контакти в рамките на системата за здравни грижи”.

Комплексният мениджмънт на дадено заболяване интегрира различни полезни и научнообосновани дейности в областта на промоцията на здравето, профилактиката, диагностиката, лечението и рехабилитацията на заболяването, както и осигуряване на оптимални околни условия за успешното му осъществяване [Дякова М., 2009].

Здравната политика на ЕС се основава на най-добрите научни доказателства, почиващи на достоверни данни, информация и необходимите изследвания.

В първата, а впоследствие и във втората здравни програми на ЕС се възприе интегрирания подход към опазване на здравето – междусекторно сътрудничество и действия за здравна информация, бърза реакция на заплахите за здравето и промоция на здравето чрез решаващите за здравето фактори. Членството на България в Европейския съюз и отговорностите на държавата, свързани с това членство, променящите се обществени отношения и икономически условия в страната, необходимостта от гарантиране на високо ниво на здравна защита, налагат анализ и оценка на ситуацията в здравната система, както и актуализирането на насоките за осигуряване на устойчиво развитие и ефективност [Петрова З. и съавт., 2013].

Лечението на острия инсулт претърпява значително развитие. Голям брой иновативни методи биват прилагани в опитите да се подобри терапевтичната практика. Международни изследвания установяват по-голяма ефективност на лечението на мозъчния инсулт в специализираните отделения за лечение на инсулти пред конвенционалните грижи, прогностичната им полза се счита за неоспорима. Особено важна е и организацията на медицинската помощ и най-вече последователното осъществяване на различните етапи на помощта – диагностика и лечение в острата фаза, вторична превенция и ранна рехабилитация.

Прилагането на мултидисциплинарен подход при пациенти с остър исхемичен инсулт води до намаляване на смъртността, инвалидизацията и по-добър клиничен изход от болестта.

Настоящият дисертационен труд е посветен на сравнителна оценка на изхода от лечението при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт, хоспитализирани във Втора Клиника по нервни болести с Отделение за интензивно лечение на нервните болести и Отделение за лечение на мозъчни инсулти – УМБАЛ “Св. Марина“ - Варна за периода 2009-2013 година. Оценката се извършва проспективно след поетапно въвеждане в ежедневната клинична практика на иновативни методи на лечение, както и организационно реструктуриране с оглед оптимизиране на грижите при пациентите с остър исхемичен инсулт.

### **Литературната справка по проблема показва:**

1. Най-голям процент от водещите причини за смъртност в България през последните години заемат сърдечно-съдовите заболявания. България е на трето място в света след Русия и Румъния по смъртност от мозъчно-съдови заболявания.

2. В България се провежда диференцирано и недиференцирано лечение на ОИМИ. Диференцираното лечение с интравенозна тромболиза е въведено от 2005г. През периода 2005-2014г броят на проведените тромболизи непрекъснато нараства. Като цяло честотата на проведеното интравенозно тромболитично лечение остава сигнификантно ниска в сравнение с препоръчителния минимум от 1-2%, като в случая представлява 0,4% от острите исхемични инсулти за година. Ендоваскуларно интраартериално лечение на ОИМИ се провежда в единични центрове, като на този етап липсва национален стандарт за ендоваскуларно лечение на ОИМИ.
3. Към момента в България не съществува официален национален регистър на пациентите с остър исхемичен инсулт, при които е проведено тромболитично или ендоваскуларно лечение. Понастоящем няма възможност за анализ в национален мащаб на въздействието на съответното лечение върху изхода от заболяването.
4. Известни са видовете организации и структурите за лечение на острия инсулт, налице е концепция за разкриване на профилирани отделения за лечение на острия инсулт, заложи и в Националния консенсус за профилактика, диагноза, лечение и рехабилитация на мозъчно съдовите заболявания, но на практика в България все още структурирането на такива звена не е рутинна практика.
5. В ежедневната клинична практика бавно постепенно навлизат принципите на управлението на здравната система с оглед постигане на по-добро индивидуално и обществено здраве.

В България е налице стандарт за диагностика и лечение на пациенти с инсулт, но липсва набор индикатори за качество на медицинската дейност при лечението на пациенти с ОИМИ, въз основа на които да бъде проведен анализ на процеса и следователно същия да бъде подобрен.

Оптимизирането на лечението на острия исхемичен инсулт е основа за формулиране на целите и задачите на настоящото проучване.

Научната хипотеза на дисертационния труд е: предполагаме наличие на значими клинични, невроизобразяващи и качествени показатели, които водят до по-добър клиничен изход при лечението на пациентите с остър исхемичен мозъчен инсулт. Индикаторите, свързани с изхода от болестта могат да се оценят функционално, да се документират и модифицират.

За проверка на тази хипотеза сме изследвали болни с остър исхемичен мозъчен инсулт с/без тромболитично лечение.

В дисертационния труд за сравнение са използвани данни от международния регистър за лечение на инсулти SITS, поради липса на национален регистър, за което има необходимите разрешения за използването им.

Цялостния дизайн на настоящото проучване, анализът на резултатите и тяхната интерпретация са лично дело на автора.

## **2. Цел и задачи**

### **2.1 Цел**

Да се проведе проспективно проучване при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт с/без лечение с тромболиза и се анализират клиничните, невроизобразяващите и някои качествени показатели, като се потърсят значими индикатори за по-добър функционален изход.

За постигането на посочената цел са изследвани болни с остър исхемичен инсулт, хоспитализирани във Втора неврологична клиника през периода 2009-2013г.

### **2.2. Задачи:**

**2.2.1.** Да се анализира броят и честотата на РФ при болните с остър исхемичен мозъчен инсулт с/без лечение с тромболиза и се потърсят значими корелационни зависимости с изхода от болестта;

**2.2.2.** Да се оцени ролята на някои времеви показатели по извършени стандартни процедури (от началото на ИМИ до постъпване в СПО и респективно до началото на лечението) за функционалния изход от болестта при болни с остър исхемичен мозъчен инсулт;

**2.2.3.** Да се потърси корелационна зависимост между тежестта на огнищна неврологична симптоматика при болни с остър исхемичен мозъчен инсулт (с/без проведена тромболиза), оценена с NIHSS скалата и промените в мозъчния паренхим, обективизирани с проведената нативна КТ на глава, както и влиянието им върху функционалния изход от болестта;

**2.2.4.** Чрез комплексен анализ на получените резултати да се потърсят значими индикатори, свързани с изхода от лечението на острия исхемичен инсулт.

**2.2.5.** Да се идентифицират индикатори за качество с оглед възможност за оптимизиране на управлението на лечението на ОИМИ.

### 3. Методики и контингент

#### 3.1. Методики

Проспективното проучване е проведено през периода 2009-2013г след поетапно въвеждане в ежедневната клинична практика на иновативни методи на лечение, както и организационно реструктуриране с оглед оптимизиране на грижите при пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт.

На таблица 1 са представени част от индикаторите за болнична дейност като брой леглодни, оборот на леглата, болничен леталитет в клиниката за периода 2012-2014г.

Анализа на броя на преминалите пациенти с ОИМИ, тежестта на инсульта ни даде основание да обособим *профилирано отделение за лечение на остри инсулти*. Целите на новото отделение към клиниката са свързани със завършване на диагностичните изследвания и определяне на по-нататъшна терапия, определяне и коригиране на основните рискови фактори, клинично подобрене, стабилизиране на състоянието му, започване на ранна рехабилитация. За тази цел към клиниката са назначени и двама рехабилитатори.

Въз основа на данните за непрекъснато увеличаващия се процент пациенти с остър инсулт, хоспитализирани в клиниката през наблюдавания период бяха набелязани задачи за оптимизиране на работата с болните. В клиничната практика бе *въведено периодично обучение на персонала* (минимум два пъти годишно), касаещо въпроси, отнасящи се за самото лечение, както и с оглед дискутиране и решаване на логистични проблеми в хода на диагностиката и лечението на болните с ОИМИ.

**Табл. 1** Болнични показатели за Втора Неврологична клиника с ОИЛНБ и ОЛОМИ

Отделение	Качествени показатели на стационара 2012г	Ср. бр. легла	Легл. дни	Изпълн. в дни	Норм. използв.	Прем. болни	Оборот на легла	Изписани	Умрели	Болн. летал.	Среден престой
код	наименование										
5150	Втора клиника по нервни болести с ОИЛНБ	19	9080	477.89	366	1853	97.5	1563	171	9.29	4.9
5157	Отделение за интензивно лечение на нервни болести с дейност по ангиографска и инвазивна неврология	10	2322	232.2	366	622	62.2	132	136	22.04	3.73

Отделение	Качествени показатели на стационара 2013г	Ср. бр. легла	Легл. дни	Изпълн. в дни	Норм. използв.	Прем. болни	Оборот на легла	Изписани	Умрели	Болн. летал.	Среден престой
код	наименование										
5150	Втора клиника по нервни болести с ОИЛНБ	21	10011	476.71	365	1974	94	1675	174	8.85	5.07
5157	Отделение за интензивно лечение на нервни болести с дейност по ангиографска и инвазивна неврология	10	2396	239.6	365	591	59.05	90	133	22.66	4.06

Отделение	Качествени показатели на стационара 2014г*	Ср. бр. легла	Легл. дни	Изпълн. в дни	Норм. използв.	Прем. болни	Оборот на легла	Изписани	Умрели	Болн. летал.	Среден престой
код	наименование										
5150	Втора клиника по нервни болести с ОИЛНБ	15	4208	280.53	243	880	58.67	750	43	4.92	4.78
5157	Отделение за интензивно лечение на нервни болести с дейност по ангиографска и инвазивна неврология	10	1638	163.8	243	399	39.9	69	90	22.84	4.11

Отделение	Качествени показатели на стационара 2014г*	Ср. бр. легла	Легл. дни	Изпълн. в дни	Норм. използв.	Прем. болни	Оборот на легла	Изписани	Умрели	Болн. летал.	Среден престой
код	наименование										
5151	Отделение за лечение на остри мозъчни инсулти	10	2193	219.3	153	446	44.6	265	89	20.32	4.92

\* данните за 2014г са за първите шест месеца



**Въведени са вътрешни алгоритми за поведение при пациенти с остър инсулт, които са на разположение на екипите в СПО и специалистите в останалите клиники.**

От 2005г. в клиниката имаме *въведен собствен модел за качествени грижи, полагани от медицинските сестри* при пациентите с остри разстройства на мозъчното кръвообращение. Моделът е насочен към оценяването, мониторирането и контрола на медицинските дейности при болните с остър мозъчно-съдов инцидент. *Проектът бе разработен съвместно с Inselschpital - Bern, Швейцария.* Създаденият модел включва снемане на сестринска анамнеза, необходими лабораторни изследвания, други диагностични методи, терапия, хранене, рехабилитация, обучение на близки, обучение на обслужващ персонал. Мултидисциплинарен подход – обособяване на екип специалисти - невролози, кардиолози, ендокринолози, съдови хирурзи, физиотерапевти и др., който да дефинира най-точно различните стъпки при полагане на грижите при пациентите с инсулт. Поставени са изисквания, подчинени на *добрата медицинска практика* у нас и в чужбина. Определени са формите на сътрудничество между различните специалисти, базирани на колегиални отношения, съобразени с целите и резултатите. Набелязват се мерки за подобряване на качеството на обслужването, като се държи, разбира се сметка за ресурсното им обезпечаване.

През 2012г. бе иницирана среща с ръководството на ЦСМП във връзка с новите възможности на лечение на пациентите с остър исхемичен инсулт и необходимостта от бързото им транспортиране до болница.

*Срещите с екипите на ЦСМП от Варна и региона станаха ежегодни*, като лекарите и диспечерите се обучават за бързо и точно поставяне на възможна диагноза инсулт, проведено е обучение за оценка на степента на огнищна неврологична симптоматика по скалата NIHSS, като същевременно в хода на тяхното непрекъснато следдипломно обучение се запознават от водещи невролози от клиниката и с други терапевтични възможности и иновативни методи в лечението на острия исхемичен инсулт в т.ч. ендоваскуларното лечение в острия стадий на заболяването.

Оптимизирането на грижите за болните с ОИМИ е свързано с *непрекъснато развитие и усъвършенстване на процесите*. Дейността по осигуряване на здравните грижи е резултат от серия хоризонтални взаимосвързани стъпки и действия, които определят изхода от лечението. При едни и същи обстоятелства следва да се получава един и същи резултат, всеки път с минимум вариации, да се редуцират излишните процеси с оглед на най-доброто задоволяване на нуждите на пациентите. Това означава, че вниманието следва да бъде фокусирано върху вертикалната и хоризонталната верига на лечението. Трябва да се гледа цялостно на процеса, а не само на изолирани дейности [*Петрова Зл и съавт., 2013*].

Благодарение на усилията на различни институции и подкрепата на ръководството на УМБАЛ „Св. Марина“ грижата за пациентите с остър инсулт от Варна в нашата клиника бе организирана на принципа на **мултидисциплинарния подход, екипното начало и пълноценната координация на отделните звена**, ангажирани с нея.

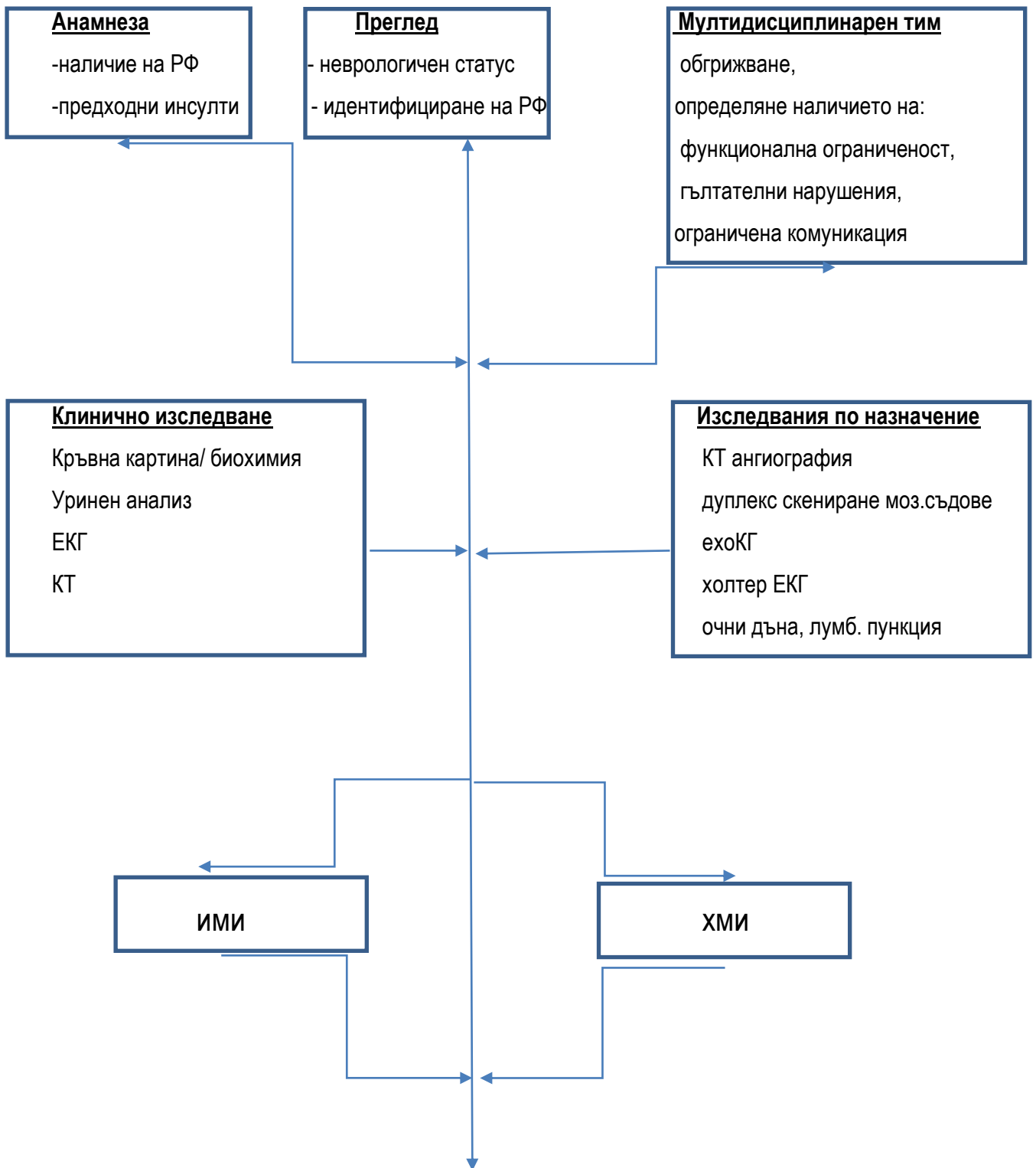
Тя обединява усилията на ЦСМП, спешния център към болницата и различните специалисти от отделението по образна диагностика, клиничната лаборатория, интензивното неврологично отделение и отделението за лечение на остри инсулти. Комуникацията и добрата съвместна работа на тези звена се оказаха от съществена важност за навременното лечение.

В резултат на непрекъснати срещи и обучение на персонала от различните звена се повиши и броят на болните с остър исхемичен инсулт, лекувани с тромболиза. В клиниката са **разработени и се прилагат собствени клинични протоколи** на базата на съществуващи европейски и национални стандарти, както и технически фишове за сестрински грижи (приложение 2, приложение 3).

Необходимо е въвеждане на **ефективно управление и координация на дейностите не само на болнично, но и на регионално ниво**; изграждане на институционален капацитет за своевременно прилагане на съществуващите стандарти за лечение на пациенти с остър исхемичен инсулт [*Nabavi D и съавт., 2012*].

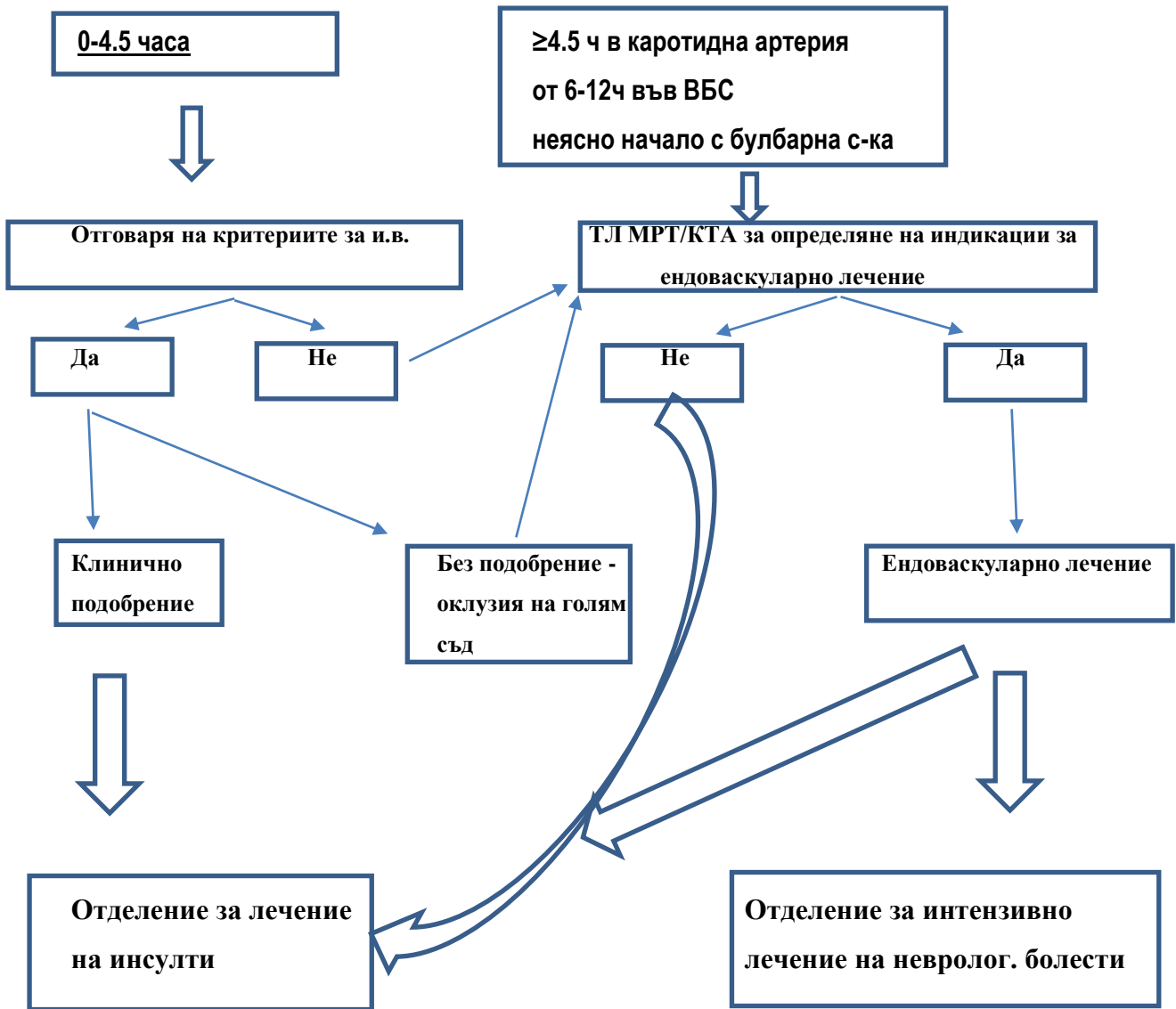
Приоритизирането на специфичното лечение на ОИМИ е първостепенна задача. Необходимо е въвеждане на ефективни мерки за реализация на дейностите не само на територията на болницата, но и на територията на региона [*Olsen T и съавт., 2003*].

## Организация на поведение при Остър мозъчен инсулт



Фиг. 1 Мениджмънт на острия инсулт

## Организация на поведение при Остър исхемичен инсулт



Фиг. 2 Мениджмънт на острия исхемичен инсулт

За постигането на посочените цел и задачи са прилагани следните клинични и инструментални методи на изследване.

### **3.1.1. Клинично изследване**

Клиничното изследване е проведено в началото на хоспитализацията, в динамика, при изписването или на 7-мия ден от началото на инсулта и три месеца след инсулта. За целта са попълнени съответни въпросници, последните чрез телефонна анкета.

Клиничното изследване включва подробен соматичен и неврологичен статус, използване на специализирани скали за оценка на огнищната неврологична симптоматика и скала за определяне на степен на инвалидност.

Оценката на огнищната неврологична симптоматика е провеждана посредством унифицираната NIHSS скала (таблица 2).

Функционалната инвалидност на болните с ИМИ е оценявана посредством шест степенна модифицирана скала на Rankin за оценка на възможността на болните за самостоятелно обслужване и походка (таблица 3). Обособени са 2 подгрупи на инвалидност: I - лека степен от 0 до 2 точки, означаващо отсъствие на инвалидност, минимален или лек дефицит; II - изразена степен – от 3 до 6 точки, отразяващи средна и тежка степен на инвалидност 3-5т и смърт - 6т.

Резултатите от посочените скали за оценка на неврологичен дефицит и степен на инвалидност при пациентите с исхемичен инсулт са корелирани с различни показатели с цел да се потърси зависимост между функционалния дефицит, избора на лечение и прогнозата от заболяването.

**Табл. 2 NIHSS скала**

<b>National Institute of Health Stroke Scale – NIHSS Точки</b>
<b>1a – ниво на съзнание (количествени нарушения в съзнанието)</b> 0-буден, адекватен; 1- сомнолентен; 2- сопор; 3- реагира само с рефлексни моторни или автономни отговори; или е напълно нереагиращ кома
<b>1б – въпроси при нарушение на съзнанието</b> 0-Правилно отговаря и на двата въпроса; 1- правилно отговаря на 1 въпрос; 2- неправилно отговаря и на двата въпроса
<b>1в – команди при нарушение на съзнанието</b> 0-правилно изпълнява и двете команди; 1- правилно изпълнява 1 команда; 2- неправилно изпълнява и двете команди
<b>2 - очни движения/погледни парези</b> 0- нормални очни движения ; 1- частична погледна пареза; 2- тотална погледна парализа
<b>3 – зрителни нарушения/зрителни полета</b> 0- без зрителни нарушения; 1 – частична хемиянопсия; 2 –пълна хемиянопсия; 3- билатерална хемиянопсия
<b>4 – лицева парализа – лезия на VII чмн</b> 0- нормални симетрични движения; 1- лека парализа; 2- частична парализа; 3- тежка парализа на едната или двете страни
<b>5– двигателна дейност ръка/ 5а лява ръка; 5б дясна ръка</b> 0- няма пронация; 1 – задържа крайника до 10 сек; 2- не може да задържи, отпуска до леглото; 3 –няма съпротива срещу гравитацията, крайникът пада; 4 –невъзможно движение; 5 – ампутация, контрактура
<b>5– двигателна дейност крак / 6а ляв крак; 6б десен крак</b> 0- няма пронация; 1 – задържа крайника до 10 сек; 2- не може да задържи, отпуска до леглото; 3 –няма съпротива срещу гравитацията, крайникът пада; 4 –невъзможно движение; 5 – ампутация, контрактура
<b>6– атаксия на крайниците</b> 0- липса на атаксия; 1- атаксия в един крайник; 2 – атаксия в два крайника
<b>7– сетивност</b> 0- нормални сетивни функции; 1 – лека до умерена сензорна увреда; 2- тежка или тотална сетивна увреда
<b>8 най-добро езиково представяне</b> 0- няма афазия; 1-лека до умерена афазия; 2 – тежка афазия, 3 – мутизъм, глобална афазия
<b>9- дизартрия</b> 0 – нормална артикулация; 1- лека до умерена дизартрия; 2 – тежка дизартрия
<b>10 – рестрикция и невнимание</b> 0 – без абнормности; 1 – зрително, тактилно, слухово, пространствено или персонално (соматично) невнимание; 2 – изразено хеминевнимание или хеминигнориране за повече от една сензорна модалност
<b>Обща NIHSS оценка (0-42т)</b>

**Табл. 3** Скала на Rankin

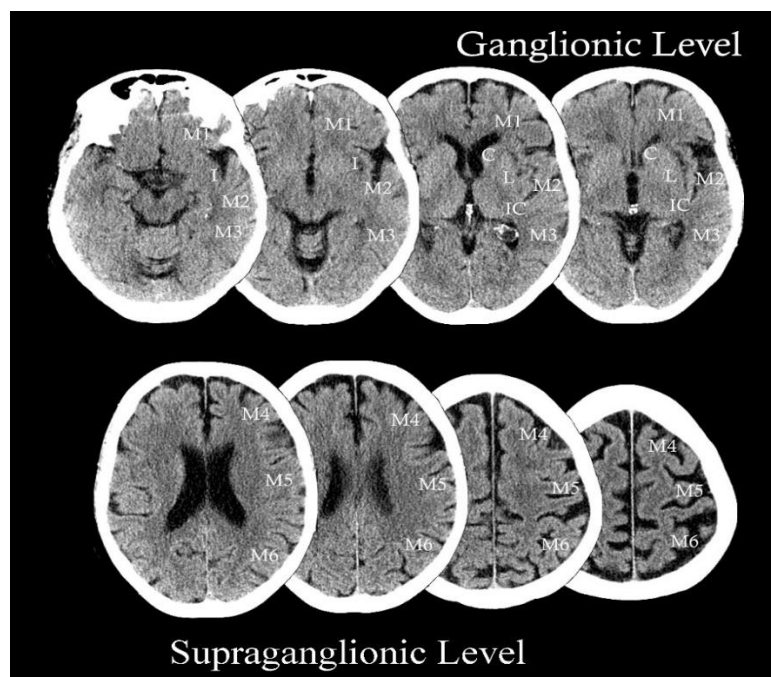
<b>Скала</b>	<b>Степен на инвалидност</b>
0	Липса на клинична увреда и функционален дефицит;
1	Липса на изразена инвалидност, но са налице отделни клинични симптоми – болният е способен да извършва самостоятелно обичайните си задължения и активности;
2	Лека степен на инвалидност – невъзможност за извършване на предишните си задължения, но възможност за самостоятелно обслужване без чужда помощ;
3	Средна степен на инвалидност – болният се нуждае от известна помощ в ежедневието, но може да ходи самостоятелно;
4	Средно тежка степен на инвалидност – невъзможност за самостоятелно ходене и обслужване без чужда помощ;
5	Тежка степен на инвалидност – болният е прикован на легло, има инконтиненция и се нуждае от постоянни сестрински грижи и внимание;
6	Смърт

### **3.1.2. Компютъртомографско изследване на глава**

Изследването е осъществено с помощта на КТ (Siemens Somaton definition) в Центъра по образна диагностика на УМБАЛ „Св. Марина“. За оценка големината на лезиите от проведената КТ са използвани критерии от проучването *Alberta Stroke Program Early CT score (ASPECTS)*.



ASPECTS е 10-точкова количествена компютъртомографска топографска скала. Скалата ASPECTS е разработена като възпроизведима система при провеждане на стандартно КТ изследване на глава, за оценяване на ранни исхемични промени при пациенти с остър исхемичен инсулт в територията на предна циркулация. Скалата се определя от оценка на два стандартни региона на територията на средна мозъчна артерия (СМА): ниво базални ганглии (thalamus, basal ganglia, nucleus caudatus) и супраганглионерно ниво, което включва centrum semiovale и corona radiata. По този начин се определя площта, която е ангажирана, като патологичните образи е необходимо да се виждат на най-малко два последователни среза за да се гарантира, че находката е наистина абнормна (фигура 3) [Dzialowski I и съавт., 2006].



**Фиг. 3** Оценка по скалата ASPECTS – наличие на два стандартни региона на територията на СМА: ниво базални ганглии (thalamus, basal ganglia, nucleus caudatus) и супраганглионерно ниво, което включва centrum semiovale и corona radiata.

При липса на исхемия броят на максималните точки по скалата е 10. При наличието на остра исхемия за всяка територия, посочена по-долу се изважда по 1 точка:

1. нуклеус каудатус;
2. путамен;
3. капсула интерна;
4. инсуларен кортекс;
5. М1- предна СМА кора - фронтален оперкулум;
6. М2- кора, латерално от инсуларния кортекс - преден темпорален лоб;
7. М3- заден темпорален лоб;
8. М4- непосредствено над М1;
9. М5- непосредствено над М2;
10. М6- непосредствено над М3.

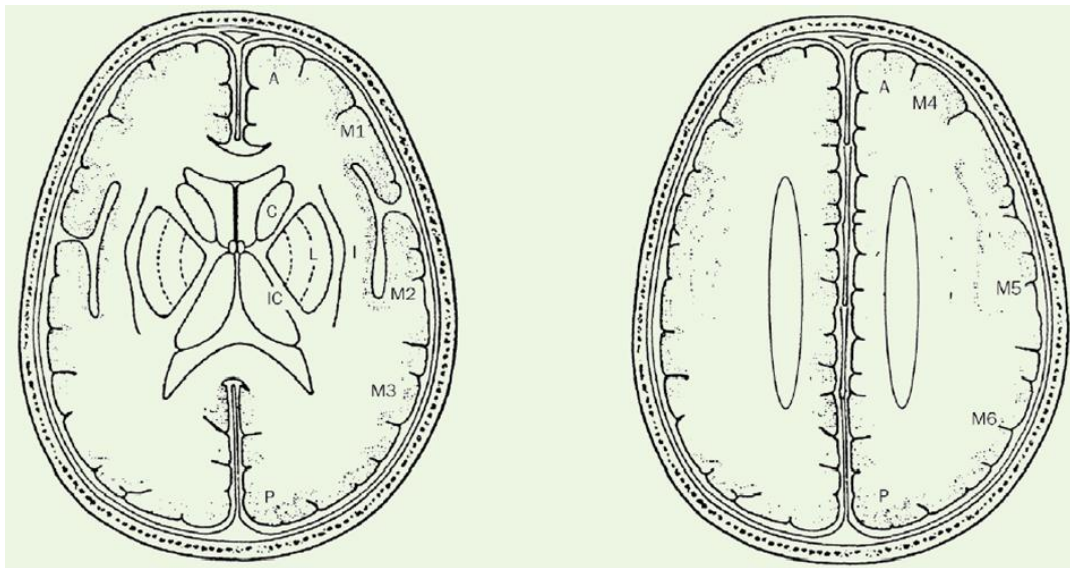
М1-М3 са на нивото на базалните ганглии, а М4-М6 – на нивото на вентрикулите над базалните ядра (фигура 4).

Максималният брой точки е 10. При нормален КТ се дават 10 т. ASPECTS < 7 е показател за повишен риск от симптоматично кървене и лоша прогноза до 3 месец след инсульта. ASPECTS > 8 се свързва с по-добро повлияване от тромболиза. Резултат 0 показва обширен инсулт, ангажиращ цялата територия на СМА.

Ограниченията на скалата ASPECTS са свързани със следните причини:

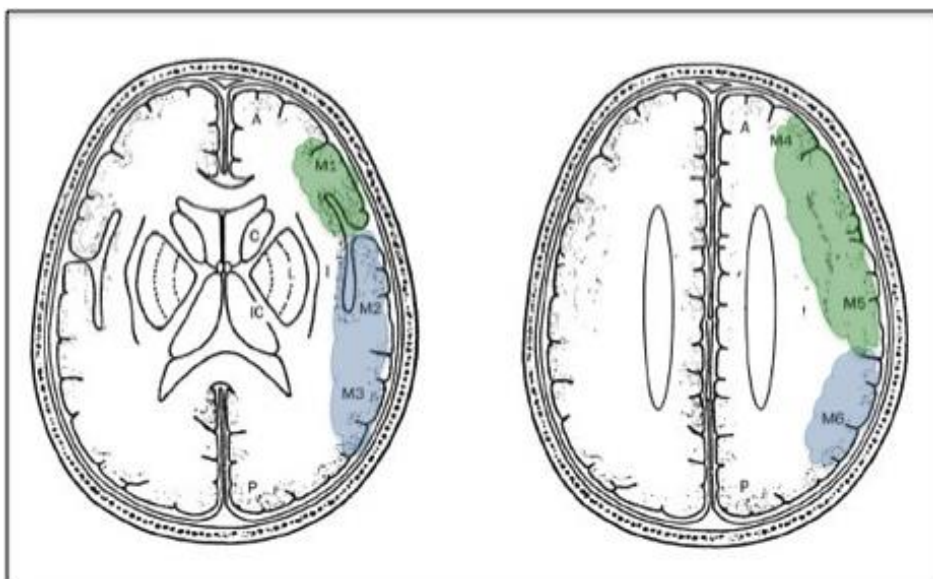
- ✓ Скалата ASPECTS е предназначена само за територията на СМА (фигура 5);
- ✓ Налице са затруднения в интерпретацията на промени в М2 сегмента по скалата ASPECTS, поради наличие на артефакти по базата на черепа;
- ✓ Инфаркти в граничните зони (т.нар. Watershed infarcts) са трудни за оценяване;

- ✓ Наличие на субкортикални и перивентрикуларни промени в бялото мозъчно вещество, свързани с възрастта могат да са причина за грешки;
- ✓ Промените в качеството на образа, свързани с артефакти от движение или промени в наклона, могат да доведат до некоректна оценка.



Barber et al. *Lancet* 2000; 355 (9216): 1670–1674.

**Фиг. 4** Територии, ангажирани от патологични промени по скалата ASPECTS : А-предна циркулация; Р-задна циркулация; С-n.caudate; L-n. lentiformis; IC-internal capsula; I-insular ribbon; MCA-средна мозъчна артерия; М1-предна СМА кора; М2-СМА кора латерално на insular ribbon; М3-задна част на СМА кора; М4, М5 и М6 са предна, странична и задна част на територията на СМА непосредствено над М1, М2 и М3; рострално от базалните ганглии. Субкортикалните структури са разпределени в 3 точки (С, I, IC). Кората на МСА съдържа 7 точки (insular cortex, М1, М2, М3, М4, М5 и М6).



**Фиг. 5** Предна територия на СМА (зелено) отговаря на М1, М4, М5 области по скалата ASPECTS. Задната територия на СМА (синьо) отговарят на М2, М3, М6 област по скалата ASPECTS.

### **3.1.3. Времеви параметри за изпълнение на стандартни процедури при болни с ОИМИ**

Съхраняването на информацията при проучването на пациентите с остър исхемичен инсулт, хоспитализирани във Втора клиника по нервни болести с ОИЛНБ и ОЛОМИ е осъществено чрез създаване на база данни на болните с остър инсулт, хоспитализирани в клиниката.

Втора Неврологична клиника при УМБАЛ "Света Марина" ЕАД – Варна е и първият български център, включен в международния регистър SITS за мониториране на пациенти с мозъчен инсулт. Въвеждането на данни от центъра в регистъра започна през есента на 2011г.

Въвеждането на данни в електронен вариант се съпровожда и със създаването и на база данни на хартиен носител за всеки пациент с мозъчен инсулт, постъпил на лечение в клиниката.

Бланките, които са в сайта на SITS се съпровождат и от епикриза на пациента. За пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт, лекувани с венозна тромболиза се попълва пълната форма – IVTP standart, а за останалите пациенти с остър исхемичен мозъчен инсулт – вариант APP minimal. Всеки пациент получава индивидуален номер в регистъра SITS, състоящ се от букви - съкратеното наименование на държавата: за България - BG, съкращение на лечебното заведение – УМБАЛ „Св. Марина“ - SVE и поредица от цифри - година, месец, дата, пореден номер на въвеждане на пациента.

Проследяването на болните в регистъра е еднократно - на третия месец от мозъчно-съдовия инцидент и се извършва обикновено по телефона.

В съответната форма, както и в електронния вариант се отбелязват състоянието на пациента, оценено по модифицираната скала на Rankin /mRs/ от 0-6, както и наличието на нов инцидент след изписването - нов инсулт, миокарден инфаркт, гърчове, друг инцидент или липса на такъв.

При пациентите с исхемичен мозъчен инсулт, лекувани с венозна тромболиза се изисква и информация за настоящото местоположение на пациента - в дома, в специализирана клиника за рехабилитация, в гериатрично отделение и т.н. Потвърждаването на пациентите в съответния локален регистър е след проверката на третия месец.

Регистърът е подходящ при измерване на продължителни тенденции. Той включва списък от болните и съдържа демографски, социални и клинични данни, както и изчислени на базата на банката от данни различни времена повлияващи изхода от заболяването в т.ч.

- от началото на ИМИ до постъпване в СПО;
- от постъпване в СПО до ТЛ (Door-to- needle time);
- от постъпване в СПО до КТ (Door to CT);

- от постъпване в СПО до лабораторни резултати (Door-to-labor results);
- от начало на инсулта до ТЛ (Onset of symptoms – TL).

### 3.1.4 Статистически методи

Данните от проучването са анализирани с помощта на следните статистически методи:

- ▶ Вариационен анализ - изчисляване на средна величина и стандартно отклонение за количествени променливи;
- ▶ Алтернативен анализ - изчисляване на относителни дялове за качествени променливи;
- ▶ Параметричен анализ - t - критерий на Student за сравняване на средни величини от зависими (Paired t-test) и независими извадки (Independent t-test) с нормално разпределение;
- ▶ Дисперсионен анализ (ANOVA) - за определяне наличието на даден ефект чрез оценяване на дисперсията, свързана с ефекта и сравняването ѝ с дисперсията, дължаща се на чиста случайност;
- ▶ Корелационният анализ на Spearman е използван за търсене на връзка между промените в различни показатели;
- ▶ Еднофакторен и многофакторен регресионен анализ - за изучаване на функционална зависимост между две и повече величини (зависима и независима/-и величини). За измерване на риска се използва критерия за факторно влияние - съотношение на шансовете (odds ratio).
- ▶ Графичен анализ - за онагледяване на изучаваните явления (линейни, стълбови, кръгово-секторни, фигурни диаграми).

Използваните конкретни анализи са посочени в съответните раздели на дисертацията.

## 3.2. Контингент

Изследвани са 166 болни с остър исхемичен инсулт, при които е проведено тромболитично лечение и контролна група от 1532 болни с остър исхемичен инсулт, без тромболитично лечение, хоспитализирани във Втора клиника по нервни болести с Отделение за интензивно лечение на Неврологичните болести и Отделение за лечение на остри инсулти през периода 2009г. – 2013г.

Клиничната характеристика на контингента е представена съответно на таблица 4.

**Табл. 4** Клинична характеристика на контингента

пациенти	Болни с тромболитично лечение		Болни без тромболитично лечение	
	Общ брой n (%)	Средна възраст (години)	Общ брой n (%)	Средна възраст (години)
<b>Общ брой</b>	166	68.79 ±6.7 (66.95 - 70.62)	1532	70.18 ±6.4 (69.65 - 70.71)
<b>жени</b>	74 (45%)	52.20±6.3 (44.48 - 59.82)	724 (47%)	48.88 ±6.2 (46.57 - 51.20)
<b>мъже</b>	92 (55%)	47.80±6.6 (40.18 - 55.52)	808 (53%)	51.12±6.6 (48.80 - 53.43)

Всички участници в проучването или техни роднини са дали писмено съгласие за участие в него, като са запознавани с метода на лечение. Методите за лечение на острия исхемичен инсулт са в съответствие с действащите европейски и национални стандарти.

### **3.2.1. Болни с ОИМИ без тромболитично лечение**

Болните са подбрани по следните **включващи критерии**:

- Ишемичен мозъчен инсулт с неясно начало или с давност повече от четири часа и половина от началото на симптоматиката;
- Неврологичен дефицит, оценен със скалата за оценка на огнищната неврологична симптоматика NIHSS;
- Проведен по спешност КТ на главен мозък, който е с белези на ранна/късна исхемия;
- Възраст над 18 години;
- Пациентът и/или близките му да са информирани за потенциалния риск и полза от лечението и да са подписали информирано съгласие.

### **3.2.2. Болни с ОИМИ с тромболитично лечение**

Болните са подбрани по следните **включващи критерии** (съгласно съществуващите стандарти и КП №2 от НРД):

- Ишемичен мозъчен инсулт до четири часа и половина от началото на симптоматиката;
- Неврологичен дефицит по скалата за оценка на огнищната неврологична симптоматика NIHSS между 4 и 22 точки;
- Нормален КТ на глава, проведен по спешност или наличие на белези на ранна исхемия, но с хиподенсна зона, не по-голяма от 1/3 от мозъчната хемисфера;
- Възраст над 18 години;



- Пациентът и/или близките му да са информирани за потенциалния риск и полза от лечението и да са подписали информирано съгласие.

**Исключващи критерии** (съгласно съществуващите стандарти и КП №2 от НРД):

- Пациенти, при които симптоматиката е повече от четири часа и половина;
- Неврологичните белези не трябва да бъдат преходни или малки и изолирани – болни само с дистална моторна слабост, изолирана афазия, дизартрия, атаксия, хемипареза, епилептичен припадък с постиктална пареза – както и болни с оценка по NIHSS над 22 точки;
- Интракраниален кръвоизлив с различна локализация;
- Повишен риск от кървене:
  - при систолично RR над 185 и диастолично над 110 мм Hg;
  - анамнеза за предишна интракраниална хеморагия;
  - известна хеморагична диатеза;
  - пациенти на антикоагулантно лечение с  $INR \geq 1.5$ ;
  - протромбиново време под 60%;
  - прием на хепарин и удължено aPTT;
  - тромбоцити под 100 000;
  - прекарана травма на мозъка или ИМИ през последните 3 месеца, интракраниална неоплазия, артерио-венозна малформация, аневризма;
  - хеморагична ретинопатия, например при диабет;
  - неконтролирана тежка хипертония;
  - варикоза на хранопровода;
  - документирана язва на стомаха през последните три месеца;

- тежко неопластично и чернодробно заболяване, включително цирроза или активен хепатит;
  - големи операции или тежки травми през последните 14 дни.
  - кръвоизливи от гастроинтестиналния или уринарния тракт през последните 21 дни;
  - данни за активно кървене или остра травма (фрактура)
  - пункция на артериален съд през последните 7 дни;
- Тежка черепно-мозъчна травма (фрактура или контузия на мозъка през последните три месеца);
  - Кръвна захар под 2,7 ммол/л;
  - При деца, бременни и кърмещи;
  - Гърчове – постиктална резидуална неврологична симптоматика;
  - Миокарден инфаркт през последните 3 месеца;
  - Бактериален ендокардит, перикардит, остър панкреатит.

При наличие на включващи критерии и липса на изключващи по протокол, задължителен за КП № 2 от НРД, след съгласие от страна на болния или неговите близки, писмено отразено в история на заболяването, е проведено тромболитично лечение с rt PA Alteplase - 0.9 mg/kg тегло, максимум до 90mg. - 10% от дозата се прави болус, а останалото количество чрез инфузия на перфузор за 60 минути.

## **4. Собствени резултати**

### **4.1. Болни с ОИМИ без тромболитично лечение**

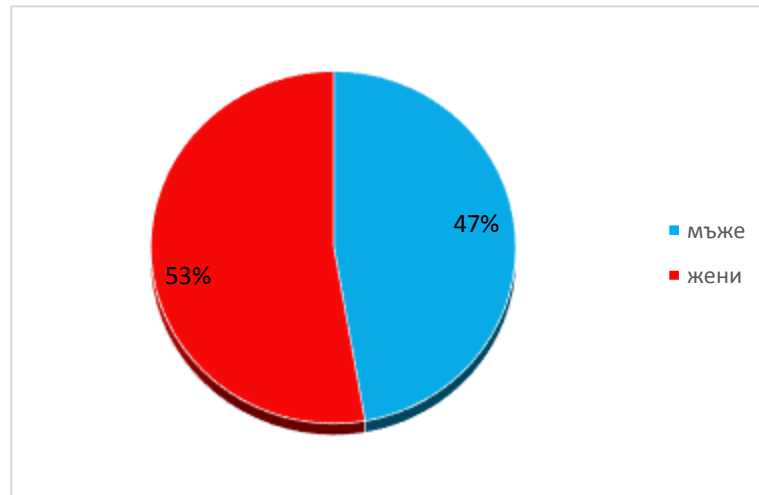
Целта на настоящия раздел е да се оценят редица клинични, невроизобразяващи и времеви параметри по изпълнение на стандартни процедури при пациенти с ОИМИ, при които не е проведено тромболитично лечение. Съобразно действащите стандарти и протоколи за поставяне на диагнозата и определяне на лечението първоначално е необходимо провеждане на КТ на глава, изследване на кръвна картина, биохимия и коагулационен статус. За оценка на някои времеви параметри по изпълнение на стандартни процедури при болните са отчетени времената от началото на симптомите до хоспитализацията, от началото на хоспитализацията до началото на лечение.

Тежестта на неврологичен дефицит е оценяван посредством NIHSS скалата, а степента на функционална независимост съответно чрез скалата на Rankin.

#### **4.1.1. Клинични проучвания**

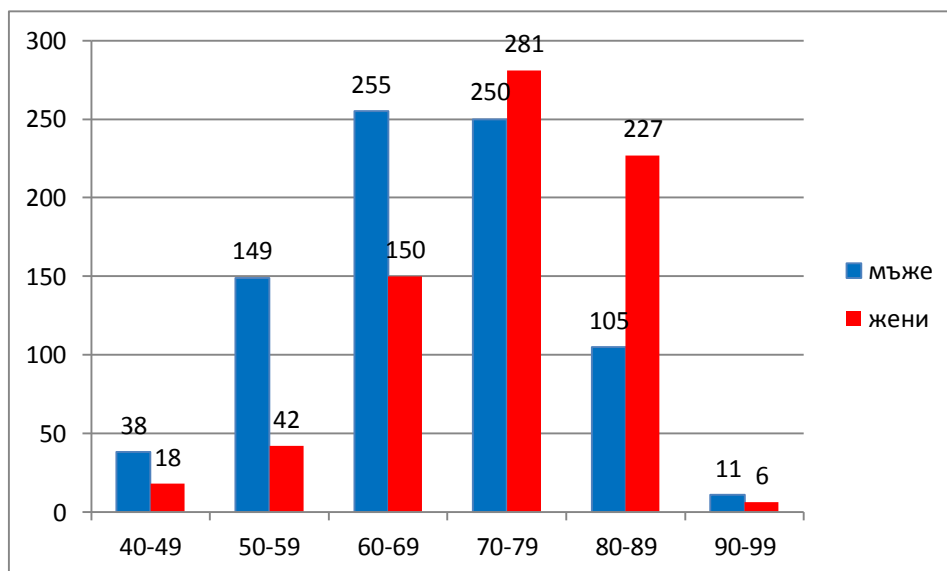
**Възраст и пол.** Анализът на демографските данни на участниците в нашето проучване (фигура 6 и 7) показва, че средната възраст на пациентите, включени в проучването, е  $70.18 \pm 8.6$  години, ранг (40-99), като преобладават пациентите във възрастовата група 60-79г.

При разпределението на участниците по пол не се наблюдава съществена разлика в процентното съотношение на двата пола като цяло (фигура 6).



**Фиг. 6** Разпределение на болните, без тромболитична терапия по пол

Налице е значима разлика при различните възрастови подгрупи: при мъжете преобладава възрастовата граница 60-79г, като не малък процент са и болните между 50 и 59 години. При жените преобладава възрастовия диапазон 70-89г, като немалък процент са и болните между 60 и 69 години (фигура 7).



**Фиг. 7** Възрастово разпределение на болните без тромболитична терапия

по пол и декади

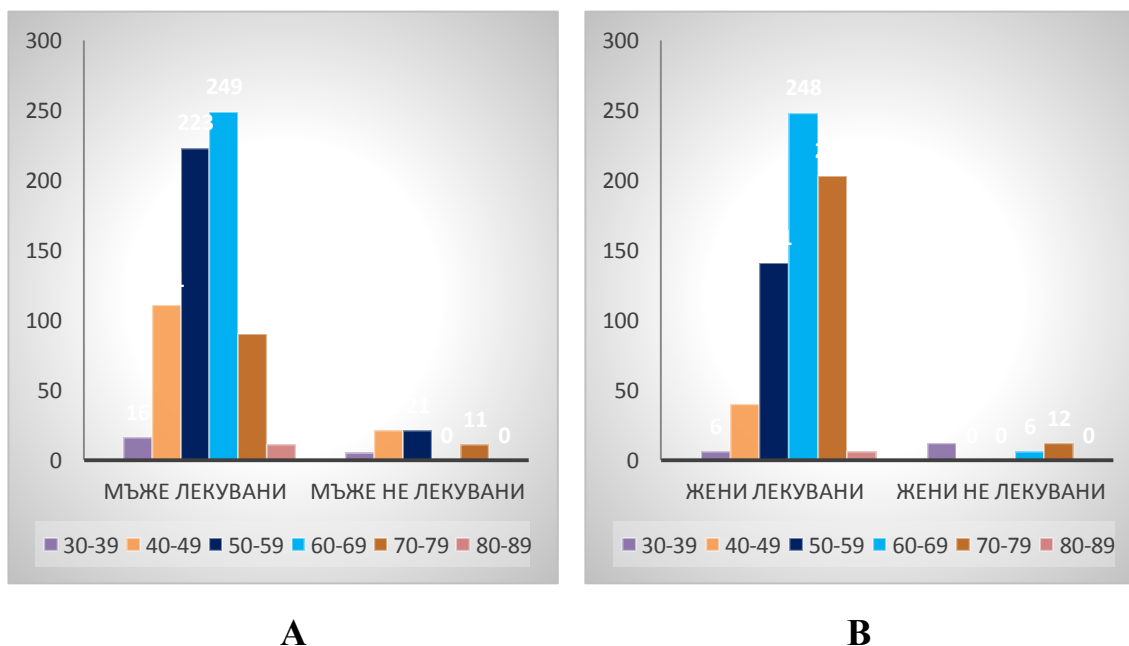
**Честота на рисковите фактори.** Не се установяват значими различия в честотата на РФ между двете групи болни. Най-често срещаните РФ при болните от двете групи са: АХ, абсолютната аритмия при предсърдно мъждене, захарният диабет и хиперлипидемията. Артериалната хипертония е самостоятелен РФ при 10.38% от болните с анти тромбозно лечение (таблица 5).

**Табл. 5** Рисков профил на пациентите с ОИМИ на анти тромбозно лечение

Рисков фактор	% n
Хипертония	92.8 % (1433/1532)
Захарен диабет	24.3% (374/1532)
Хиперлипидемия	13.7 % (211/1532)
Тютюнопушене	15.5% (239/1532)
Предсърдно мъждене	28.3% (435/1532)
Съчетани РФ	
1 РФ	
2 РФ	14.25% (218/1532)
3 РФ	29.55% (453/1532)
4 РФ	42.46% (650/1532)
	13.74% (211/1532)

Пациентите със съчетани два и три рискови фактора съставляват 72% от всички болни. Най-често е съчетанието на АХ със ЗД, следвано от АХ и хиперлипидемия и АХ и предсърдно мъждене. Сред изследваните пациенти не се установяват лица, които системно злоупотребяват с алкохол. В групата без ТЛ лечение 15.5% са активните пушачи, 10.1% са отказали се в рамките на последните 2 години.

По отношение на наличието и лечението на АХ се установява сигнификантна разлика както във възрастовото разпределение, така и при разпределението по пол. При мъжете преобладава възрастовата граница 50-69г, докато при жените съответно 60-79г (фигура 8).



**Фиг. 8** Разпределение на пациентите с хипертонична болест по декади, пол (А - мъже; В - жени ) и провеждано лечение.

И при двата пола преобладават пациентите, които преди острия мозъчно-съдов инцидент са провеждали лечение с антихипертензивни медикаменти. Малък процент от пациентите и в двете групи са нелекувани. Около 70% от нелекуваните болни с АХ са мъже. За разлика от пациентите с АХ, при пациентите със захарен диабет и при двата пола преобладава възрастовия диапазон 50-69години. По отношение на провеждано лечение около 58% от нелекуваните болни със ЗД са мъже (фигура 9).

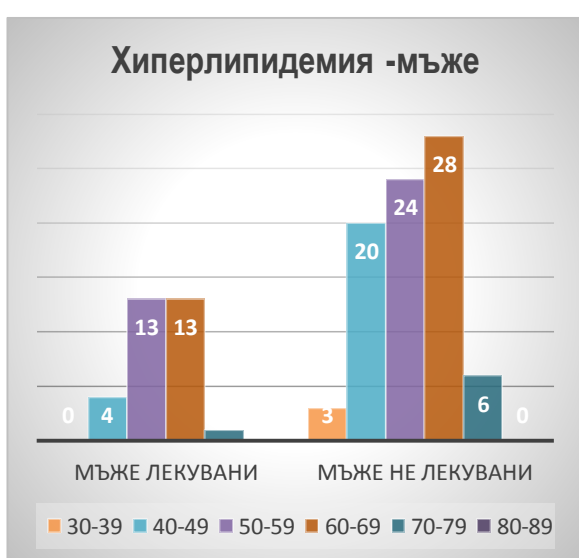


**А**

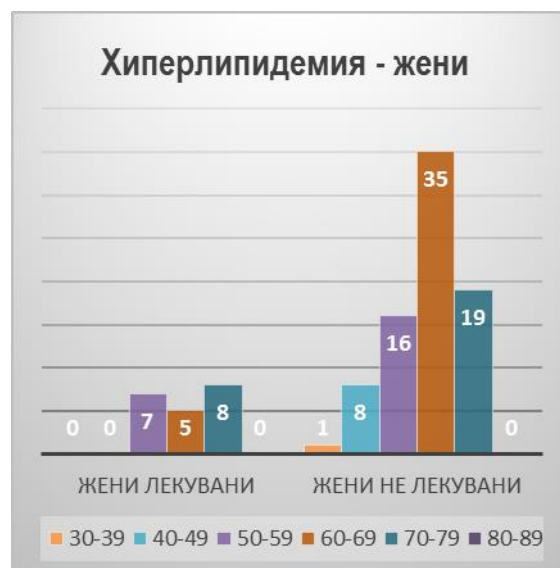


**В**

**Фиг. 9** Разпределение на пациентите със захарен диабет по декади, пол (А - мъже; В - жени ) и провеждано лечение



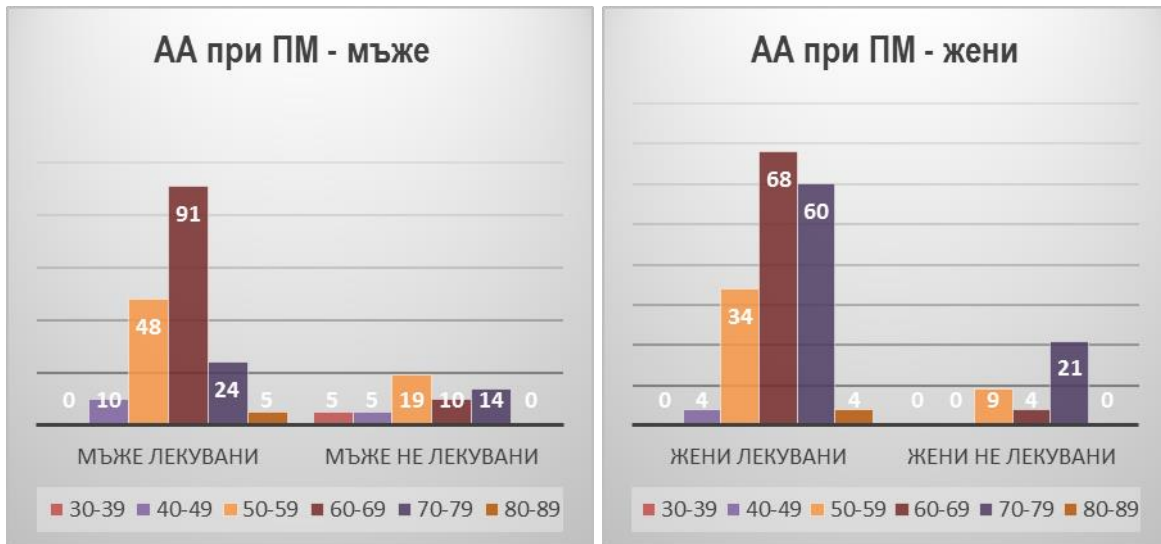
**А**



**В**

**Фиг. 10** Разпределение на пациентите с хиперлипидемия по декади, пол (А - мъже; В - жени ) и провеждано лечение

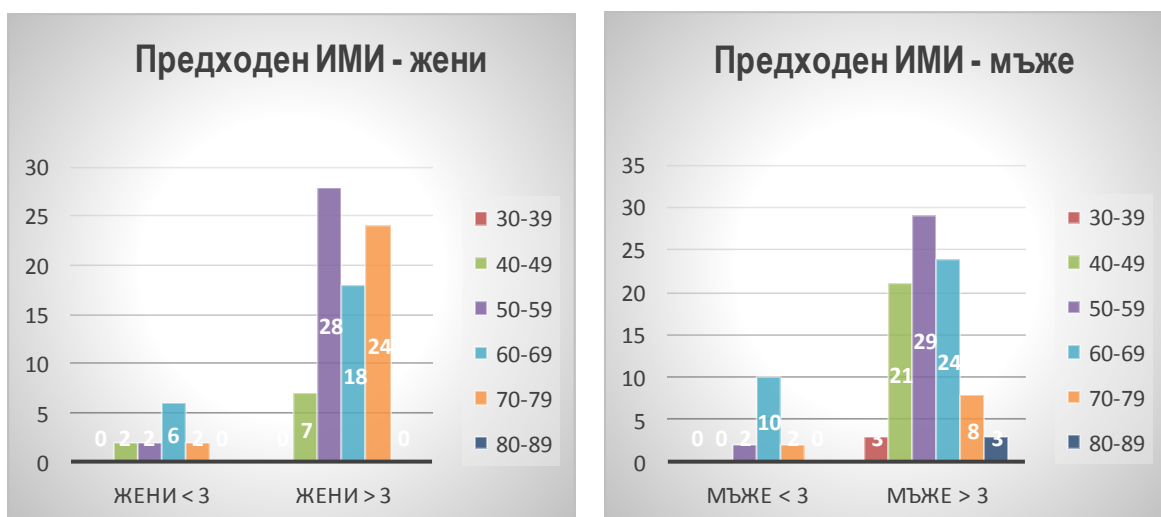
Основен дял – около 76% от пациентите с хиперлипидемията са нелекувани. Няма съществена разлика между двата пола по отношение наличието на хиперлипидемия като РФ за МСБ (фигура 10).



**А**

**В**

**Фиг. 11** Разпределение на пациентите с абсолютна аритмия при предсърдно мъждене по декади, пол (А - мъже; В - жени ) и провеждано лечение



**А**

**В**

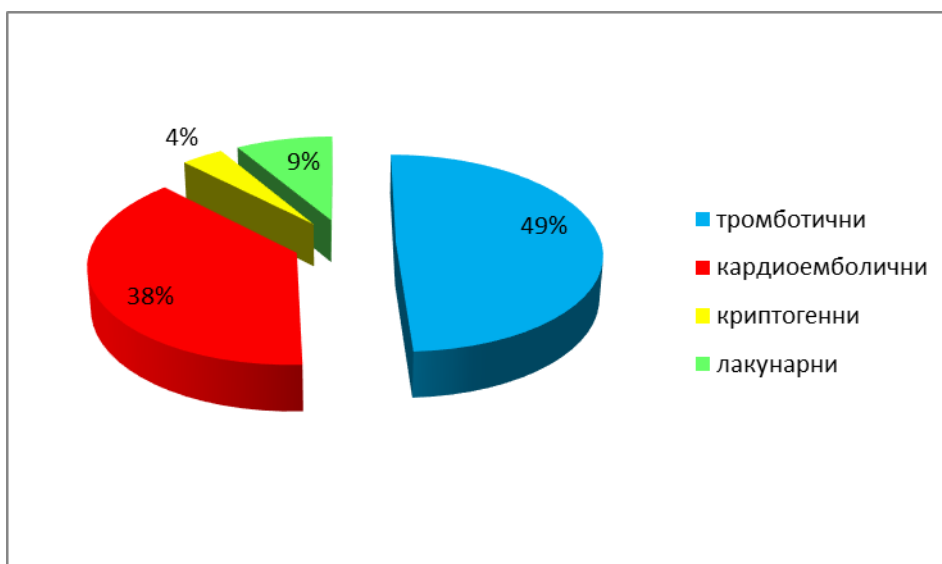
**Фиг. 12** Разпределение на пациентите с предходен исхемичен инсулт (ИМИ) по декади, пол (А - жени; В - мъже ) и провеждано лечение



Пациентите с предсърдно мъждене представляват 28.3% от всички болни с ОИМИ. По-голям процент от пациентите (79%) са лекувани за ритъмните нарушения, но едва 32% са били на антикоагулантна терапия преди острия инсулт. От нелекуваните пациенти 60% са мъже на възраст между 50г и 79г. (фигура 11).

При около 12.5% от болните с ОИМИ без ТЛ лечение е налице анамнеза за предходен исхемичен инсулт с давност над 3 месеца. Не се регистрира сигнификантна разлика между двата пола (фигура 12).

**Видът на инсульта** е определян според етиопатогенетичната класификация TOAST. Инсултите при болните без ТЛ терапия, се класифицират като: тромботични - 49.2% (754/1532), кардиоемболични - 38.4% (588/1532), криптогенни - 3.8% (58/1532) и лакунарни - 8.6% (132/1532) (фигура 13).



**Фиг. 13** Видове исхемични инсулти според етиопатогенетичната класификация TOAST при болните без ТЛ терапия

**Тежестта на неврологичния дефицит при постъпването и при изписването е оценявана по скалата NIHSS.**

**Табл. 6** Неврологичен дефицит при хоспитализация и при дехоспитализация

<b>NIHSS</b>	<b>2009 г.</b>	<b>2010 г.</b>	<b>2011г.</b>	<b>2012 г.</b>	<b>2013г</b>
<b>при хоспитализация – средно точки</b>	<b>13.8±8.1</b>	<b>14.8±8.6</b>	<b>13.6±7.3</b>	<b>14.8±7.1</b>	<b>14.1±6.9</b>
<b>общ брой (n)</b>	<b>307</b>	<b>307</b>	<b>306</b>	<b>306</b>	<b>306</b>
<b>0-5г</b>	8±1.2	9±1.5	16±2.1	11±1.6	10±1.6
лек неврологичен дефицит -%	(2.72-20.80)	(6.30-12.04)	(12.91-17.82)	(8.67-14.18)	(7.37-15.16)
<b>6-11г</b>	32±0.9	42±2.2	34±3.1	30±2.5	34±2.9
умерен неврологичен дефицит -%	(19.08-47.46)	(36.78-46.68)	(30.90-37.37)	(26.37-34.37)	(29.26-36.79)
<b>12-18г</b>	39±1.0	22±1.6	24±2.3	31±3.1	29±2.0
тежък неврологичен дефицит - %	(25.60-55.28)	(18.13-26.47)	(21.41-24.55)	(26.56-34.57)	(26.11-32.98)
<b>над 19г</b>	21±2.1	27±1.2	26±1.7	28±	27±2.2
много тежък неврологичен дефицит - %	(11.07-36.35)	(22.82-31.75)	(23.50-29.52)	(24.47-32.32)	(23.89-30.90)
<b>при дехоспитализация – средно точки</b>	<b>12.3±4.1</b>	<b>11.5±4.7</b>	<b>12.0±4.2</b>	<b>11.7±5.3</b>	<b>12.4±3.7</b>
<b>общ брой (n)</b>	<b>n=202</b>	<b>n=201</b>	<b>n=226</b>	<b>n=250</b>	<b>n=180</b>
<b>0-5г</b>	29±1.8**	16±3.2*	21±2.9*	25±1.1**	27±2.3**
лек неврологичен дефицит -%	(24.67-29.64)	(4.17-29.98)	(2.06-23.37)	(12-44.90)	(10.90-51.95)
<b>6-11г</b>	26±1.4**	36±2.1*	29±1.7**	25±1.4	34±1.6
умерен неврологичен дефицит -%	(20.11-24.77)	(20.25-55.48)	(8.18-36.90)	(12-44.90)	(15.18-58.29)
<b>12-18г</b>	20±2.1**	24±1.6	23±3.0	33±2.7	19±2.5**
тежък неврологичен дефицит - %	(16.29-22.62)	(8.86-39.13)	(18.64-52.18)	(17.91-53.29)	(3.74-37.78)
<b>над 19г</b>	25±2.9	24±1.2	27±0.9	17±1.4**	20±2.7*
много тежък неврологичен дефицит - %	(21.12-29.86)	(11.50-43.43)	(21.53-55.77)	(6.68-35.85)	(7.05-49.19)

\*p < 0.01, \*\* p < 0.001 – значима разлика спрямо постъпването

При постъпването преобладават пациентите с умерен и тежък двигателен дефицит - NIHSS средно 14.8±8.6, като не се наблюдава сигнификантна разлика през петте години период на наблюдение. При проследяване на неврологичния дефицит при изписването се отчита сигнификантно подобрене, особено изразено в групата с умерен неврологичен дефицит.

През последните две години от наблюдавания период се отчита сигнификантно подобрене и при пациентите с много тежък двигателен дефицит NIHSS  $\geq 19$ .

**Функционалният статус** на пациентите е оценяван двукратно по модифицираната скала на Rankin (mRS) - при дехоспитализацията и на третия месец от инцидента.

**Табл. 7** Степен на инвалидност при дехоспитализацията и на третия месец от инсульта

mRS	2009 г.	2010 г.	2011г.	2012 г.	2013г
Точки при дехоспитализацията - средно	4г	3г	4г	3г	4г
mRS Точки %	% n=202	% n=201	% n=226	% n=250	% n=180
<b>0-2г</b>	15.7±0.9 (1.57-15.78)	31.08±3.3 (1.60-42.05)	16.90±2.83.1 (1.58-18.92)	16.10± (1.37-17.78)	10.26±2.0 (2.32-17.3)
<b>3-6г</b>	84.3±2.6 (19.49-52.92)	68.92±3.4 (6.50-74.54)	83.10±2.0 (12.12-84.76)	83.9±1.9 (26.94-84.98)	89.74±1.6 (45.75-90.3)
<b>mRS Точки на 3-тия месец – %</b>	<b>3г</b>	<b>3г</b>	<b>4г</b>	<b>3г</b>	<b>3г</b>
<b>0-2г</b>	33.46±2.4** (29.59-37.56)	33.24±1.7 (28.58-38.25)	36.95±1.9** (33.00-41.08)	39.14±2.0** (34.17-44.35)	50.00±2.2** (34.07-65.93)
<b>3-6г</b>	66.54±3.0 (62.44-70.41)	66.76±1.9 (61.75-71.42)	63.05±1.6* (58.92-68.00)	60.86±3.1* (55.65-65.83)	50.00±2.8** (34.07-65.93)

\*p < 0.01, \*\* p < 0.001 – значима разлика спрямо изписването

В степента на функционална независимост се отчита подобрене, като през последните три години от наблюдавания период на третия месец от дехоспитализацията се отчитат сигнификантно намаляване на степента на инвалидност в сравнение с оценката при изписването на пациентите.

Въпреки значимото подобрене на третия месец от инсулта в сравнение със степента на независимост при дехоспитализацията, измерено чрез скалата Rankin, в групата с антитромбозна терапия преобладават пациентите със средна степен на инвалидност – болните се нуждаят от помощ в ежедневието, макар и да могат да ходят самостоятелно.

#### 4.1.2. КТ на глава

**Огнищни лезии в мозъчния паренхим** съгласно включващите критерии се установяват при всички болни с ОИМИ - визуализират се хиподенсни лезии в територията на оклудираната артерия. Според използваната от нас ASPECTS скала за исхемични промени при остър исхемичен инсулт в територията на предна циркулация, разпределението на пациентите в зависимост от съдовия басейн е показано на таблица 8.

**Табл. 8** Разпределение на пациентите в зависимост от резултатите на проведената КТ на глава при хоспитализацията

Резултати от КТ на глава при постъпване	n	%
Белези на исхемия в предна циркулация	833	54.4
Белези на исхемия в задна циркулация	699	45.6
Хиперденсна СМА	735	48.0
Стар исхемичен инсулт	191	12.5
Левкоенцефалопатия	605	39.5
Починали	305	19.87
Хирургична интервенция – декомпресивна хемикраниектомия	5	0.3

Пациентите с остър исхемичен инсулт в предна циркуляция представляват 54.4% от болните с ОИМИ на антитромбозно лечение. Предвид спецификата на салата ASPECTS, резултатите които са получени при търсене на корелативни зависимости между клинико-морфологичните промени и степента на функционална независимост са на базата на групата с исхемични промени на проведената КТ на глава в областта на предна циркуляция. При проведеното невроизобразяващо изследване на глава при хоспитализацията при 48% от случаите се визуализира хиперденсна СМА. Пациенти с анамнеза за преживян стар исхемичен инсулт представляват 12.5% от болните, но при проведеното невроизобразяващо изследване при 39.5% (605 болни) са налице асимптомни исхемични лезии в мозъчния паренхим. Декомпресивна хемикраниектомия по повод малигнен инфаркт в областта на СМА е проведена едва при 5 болни, което представлява 0.003% от общия брой лекувани.

#### **4.1.3. Времеви параметри по изпълнение на стандартни процедури при пациенти с ОИМИ без ТЛ лечение**

**За оценка на времевия фактор** при пациенти с остър исхемичен инсулт са изследвани следните показатели: общо време от началото на инсулта до началото на лечението (в минути) и различни интервали от време поотделно при следните етапи както следва: времето от началото на симптомите до СПО; от СПО до провеждане на КТ на глава; от СПО до началото на лечението.

Средното времето от началото на симптомите до приема в СПО е около 26 часа. При малкия брой пациенти 3%, хоспитализирани във времевия прозорец за тромболитично лечение не е проведено такова, поради наличие на изключващи критерии. Времеви показатели като времето от приемането в СПО до провеждането на КТ на глава, както и от приемането в СПО до получаване на лабораторните показатели са без съществена динамика за наблюдавания период (таблица 9).

**Табл. 9** Времеви параметри по изпълнение на стандартните процедури при пациенти с ОИМИ без ТЛ лечение

Показатели	Средно време / диапазон (min)				
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
Начало на ИМИ - постъпване в СПО	1604.2±13.9 (491-1718)	1811.2±18.5* (572-2049)	1675±19.4*** (461-2097)	1578.6±16.7** (285-2150)	1430±12.5 (245 - 2280)
Постъпване в СПО – лечение (Door-to- needle time)	92.1±12.3 (40-110)	118.7±16.1* (45-140)	150.5±10.7*** (60-167)	117.4±12.1* (35-155)	109.50±14.3** (41 - 119)
Постъпване в СПО – КТ Door to CT	28.3±7.6 (18 - 45)	28.6±8.0 (11-68)	32.5±8.4 (8-72)	29.1±8.3 (14-69)	28.5±7.1 (6 - 69)
Постъпване в СПО – лабораторни резултати Door-to-labor results	54.1±7.6 (20- 111)	48.8±5.9 (10-103)	57.5±7.9 (25- 115)	51.7± 8.3 (14-134)	52.1± 8.0 (13-129)
Начало на инсульта – лечение Onset of symptoms - treatment	1696.3±13.1 (30-1952)	1929.9±10.2*** (40-2495)	1825.5±16.4*** (42-2065)	1696.0±15.8** (45-1970)	1539.5±15.3 (30-1998)

\* p<0.05 - значима разлика спрямо 2010 г. , \*\* p<0.05 – значима разлика спрямо 2010 и 2011 г.,\*\*\* p<0.05— значима разлика спрямо 2014.

Времето от приемането в СПО до провеждане на невроизобразяващото изследване е средно 28 минути. При най-голям процент от пациентите с ОИМИ, КТ на глава при приемането е извършена в рамките между 15 и 30 минути.

Средно около час и четиридесет и осем минути е времето от приема в СПО до началото на лечението, което вероятно е свързано с провеждане на допълнителни консулти в СПО най-често при възрастни пациенти с изразен коморбидитет. При малък процент от пациентите с ОИМИ без ТЛ лечение – около 17%, терапията започва в рамките до 60 минути от приема в СПО. При около 83% от пациентите началото на лечение е след 60<sup>-та</sup> минута.

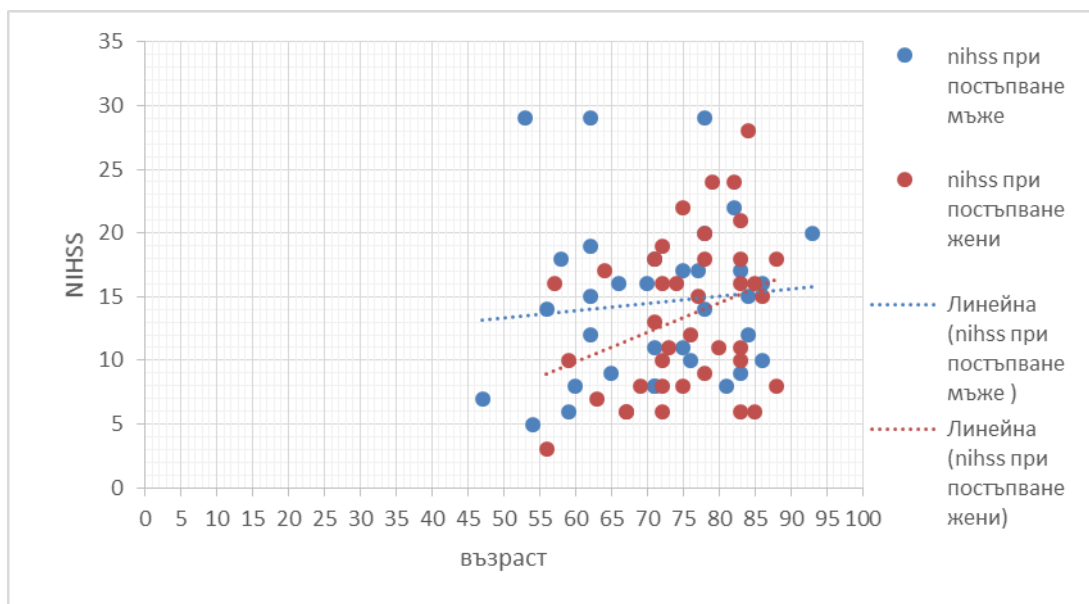
Параметри като време от постъпване в СПО до получаване на резултати от клинична лаборатория не са изчислявани поради липсата на клинична значимост на съответните показатели за избора на лечение. Същите са изчислявани с оглед подобряване работата и скъсяване на времето от постъпването в СПО до началото на лечение при пациенти с ОИМИ, при които е проведено тромболитично лечение.

Всички изброени по-горе времеви интервали, с цел скъсяване на вътреболничното време за съответните процедури подробно са представени и разгледани в раздела за пациенти с ОИМИ, при които е проведено тромболитично лечение.

#### 4.1.4. Корелативни зависимости между някои клинични, невроизобразяващи и времеви параметри по изпълнение на стандартни процедури и изхода от заболяването

**Взаимоотношение между РФ и тежестта на огнищен неврологичен дефицит.**

За установяване на статистически значима връзка между РФ на участниците в групата с ОИМИ без ТЛ лечение и степента на огнищен неврологичен дефицит, измерен с помощта на NIHSS скалата е използван корелационен анализ за определяне на направлението и силата на връзката между изучаваните явления. Фигура 14 демонстрира корелационните зависимости между променливите възраст и степен на неврологичен дефицит.

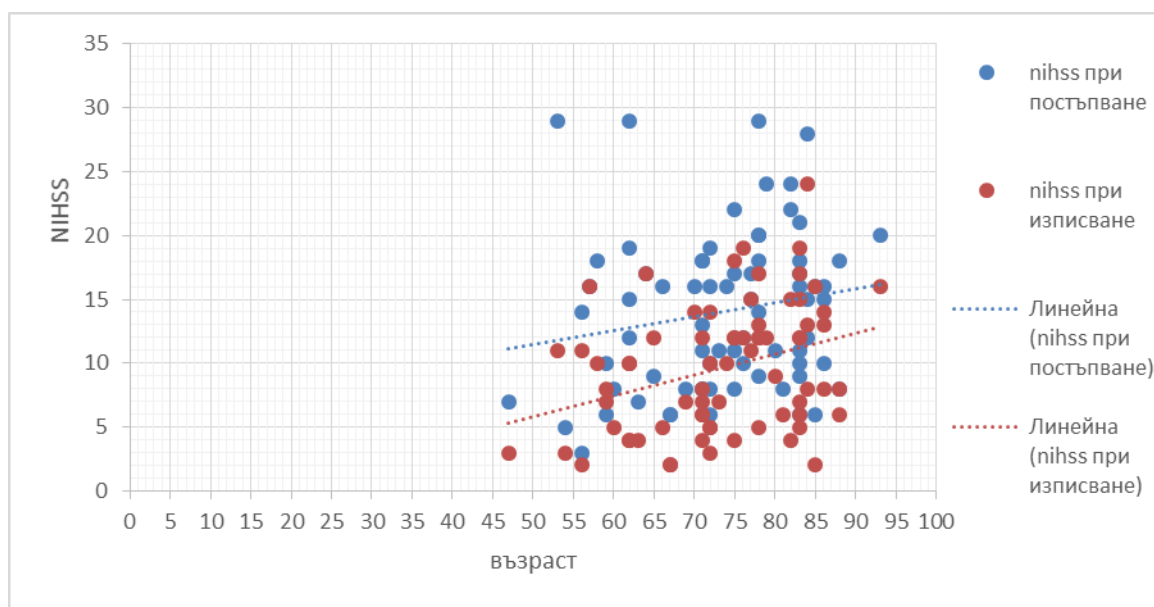


**Фиг. 14** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и възрастта на пациентите с ОИМИ без ТЛ лечение



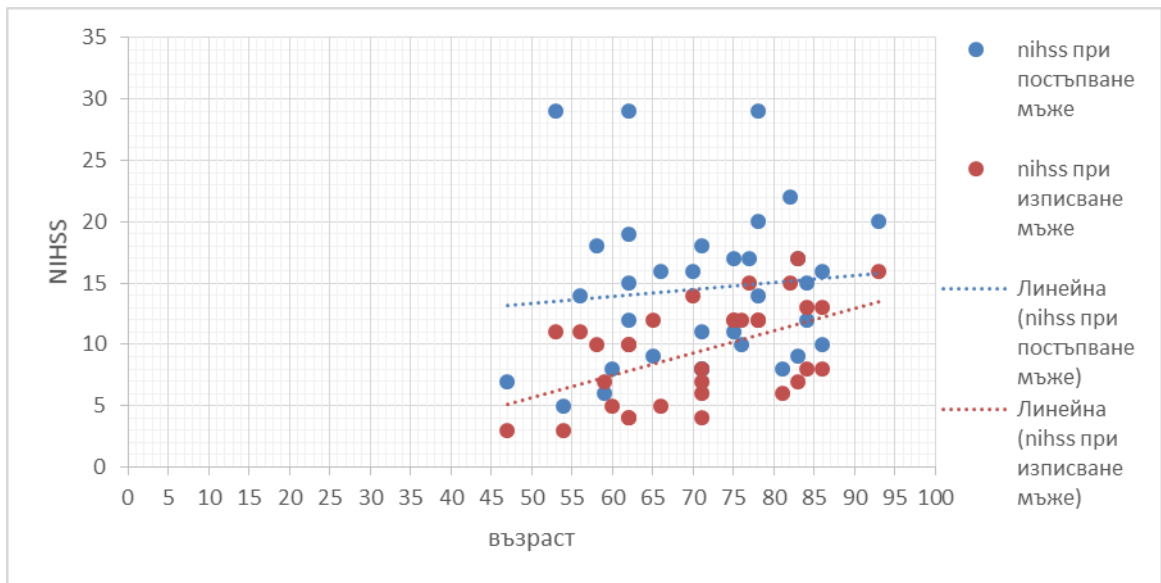
При сравняване на тежестта на неврологичен дефицит при постъпване с възрастта се отчита положителна корелационна зависимост ( $r=0.46$ ,  $p<0.001$ ). Особено изразена е тази връзка при жените ( $r=0.59$ ,  $p<0.001$ ).

Потвърждава се тезата, че при наличие на други РФ възрастта става също РФ за възникване на ОИМИ [Norris F L. и съавт., 1991; O'Leary DH., 1991].

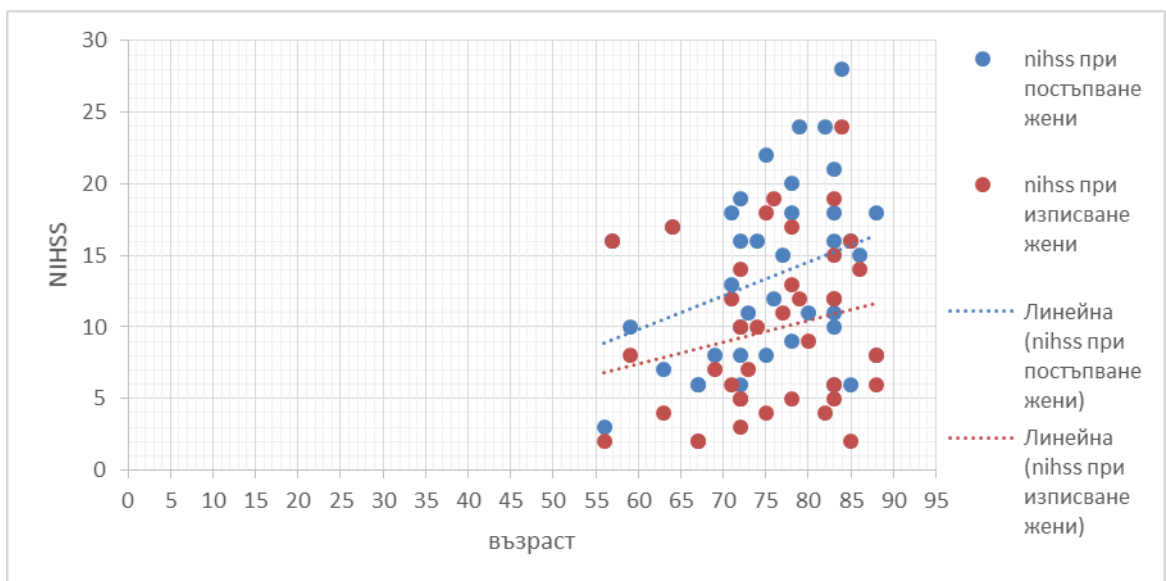


**Фиг. 15** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта на пациентите – общо за двата пола

При сравняване на тежестта на неврологичен дефицит при постъпване и при изписване общо за двата пола с възрастта се отчита положителна корелационна зависимост ( $r=0.43$ ,  $p<0.001$ ). При изписването се отчита намаляване на степента на огнищен неврологичен дефицит като цяло, но с напредване на възрастта расте и степента на дефицита.



**Фиг. 16** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта при мъжете с ОИМИ без ТЛ лечение



**Фиг. 17** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта при жените с ОИМИ без ТЛ лечение

На фигури 16 и 17 са показани зависимостта на неврологичния дефицит, измерен чрез NIHSS скалата при постъпване и при изписване поотделно съответно при мъже и при жени.

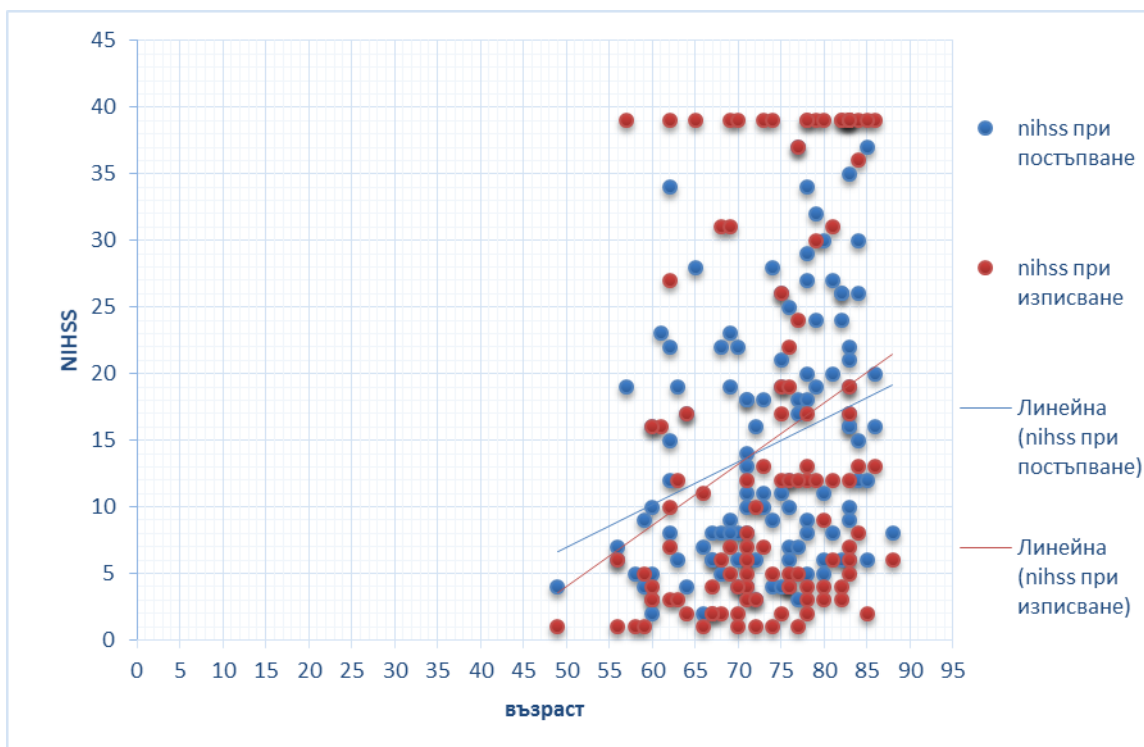
Въпреки общата тенденция за положителна корелационна зависимост прави впечатление разликата в подобряване на неврологичната симптоматика при двата пола. Ако разгледаме степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването при мъжете с напредване на възрастта се наблюдава незначително подобрене в степента на наличната неврологична симптоматика ( $r=0.64$ ,  $p<0.001$ ) при възрастни пациенти над 70 години и значимо подобрене на огнищната неврологична симптоматика при мъже между 45г и 70г. За разлика от мъжете, при жените с напредване на възрастта се отчита по-изразено намаляване на степента на неврологичен дефицит ( $r=0.66$ ,  $p<0.001$ ).

### **Корелации между тежестта на огнищен неврологичен дефицит, функционалната независимост и възраст**

Корелационните зависимости между степента на функционална независимост при изписването, определена чрез Rankin скалата и тежестта на неврологичния дефицит, измерен с NIHSS скалата при постъпване и при изписване в зависимост от възрастта е представено на фигури 18 и 19.

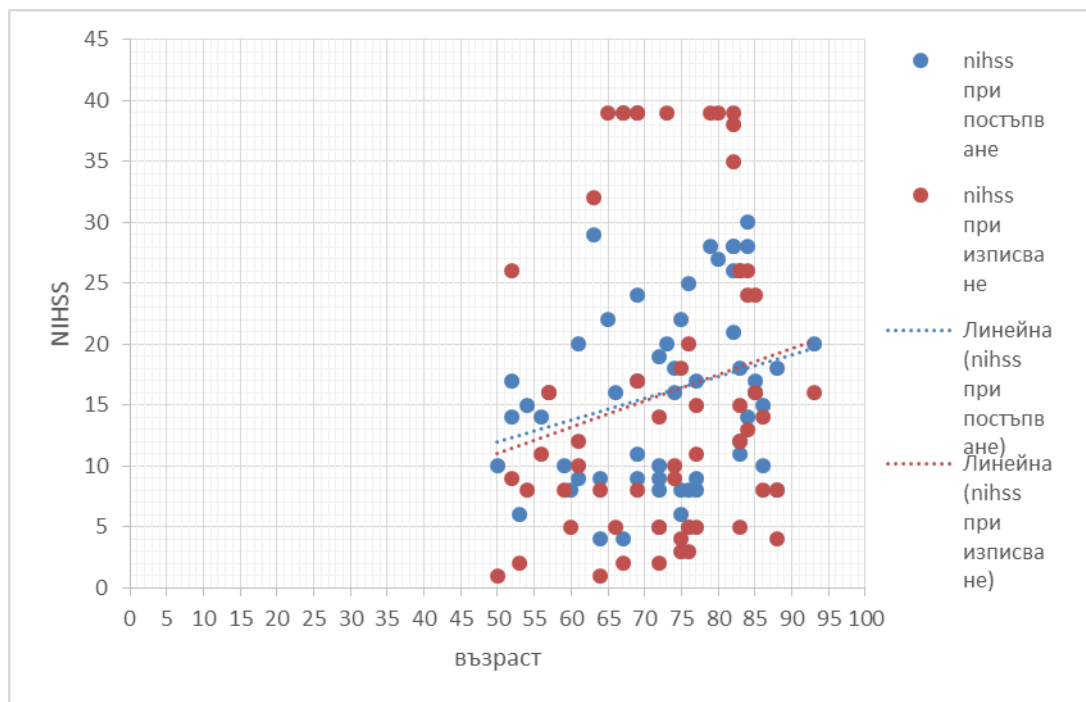
Зависимостта между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта общо за двата пола при mRS 0-2т до 70 годишна възраст показва обратно пропорционална връзка - с увеличаване на възрастта намалява подобрието на неврологичната симптоматика при пациенти с леко изразена инвалидност ( $r=-0.64$ ,  $p<0.001$ ).

След 70 годишна възраст с увеличаване на възрастта се отчита леко задълбочаване на огнищната неврологична симптоматика при изписването при пациенти с леко изразена инвалидност по скалата на Rankin 0-2т ( $r=0.66$ ,  $p<0.001$ ) (фигура 18). Изследваната корелационна зависимост при мъжете и при жените е както следва: при мъжете  $r=0.75$ ,  $p<0.001$ , при жените  $r=0.83$ ,  $p<0.001$ .



**Фиг. 18** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта общо за двата пола при mRS 0-2т.

При изследване на корелационната зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта общо за двата пола се установява значима положителна корелация между огнищната неврологична симптоматика при постъпване и при изписване и възрастта при пациенти със средно тежка и тежка степен на инвалидност - mRS 3-5т:  $r=0.62$ ,  $p<0.001$  (за мъжете  $r=0.68$ ,  $p<0.001$ , за жените  $r=0.59$ ,  $p<0.001$ ).



**Фиг. 19** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта общо за двата пола при mRS 3-5т.

Не се отчита статистически значима разлика в степента на огнищна неврологична симптоматика при приемането и при изписването, измервана с помощта на NIHSS скалата при пациентите със средно тежка и тежка степен на инвалидност - mRS 3-5т (фигура 19).

### **Корелации между РФ и КТ на глава**

**Видът на инсулта** е определян според етиопатогенетичната класификация TOAST. Инсултите при болните без ТЛ терапия, се класифицират като: тромботични - 49.2% (754/1532), кардиоемболични - 38.4% (588/1532), криптогенни - 3.8% (58/1532) и лакунарни - 8.6% (132/1532).

На таблица 10 са представени корелативни зависимости между рисковите фактори и вида инсулт по класификацията TOAST. Резултатите от поведеното корелационно проучване разкриват зависимости между захарния диабет и лакунарните и тромботични исхемични инсулти ( $r=+0.85$ ,  $p < 0.05$ ) ( $r=+0.96$ ,  $p<0.05$ ).

**Табл. 10** Зависимости между РФ и типа инсулт по класификацията TOAST

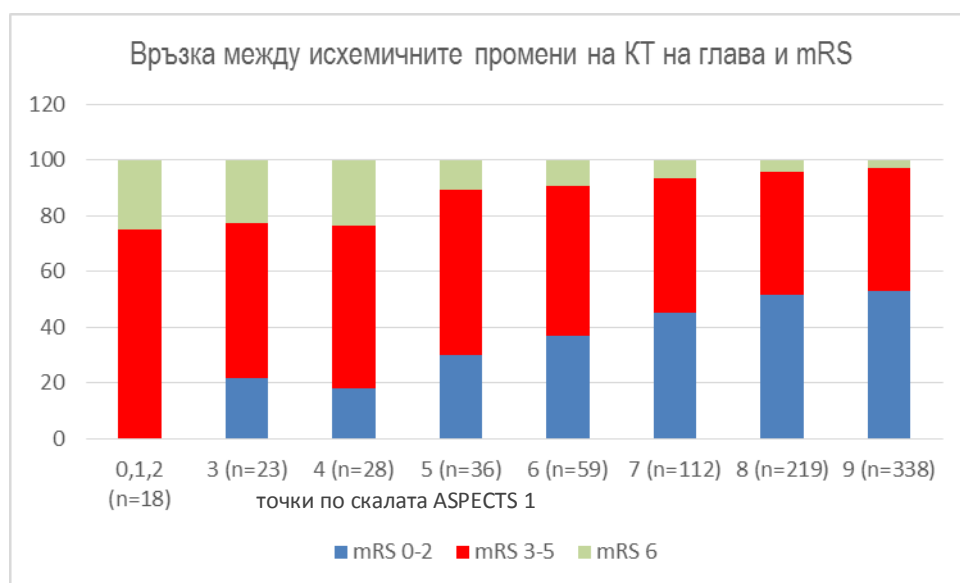
TOAST	кардиоемболичен	тромботичен	лакунарен	p
Рискови фактори	n =588	n =754	n =132	
Години (n)	68.4 (226/588)	74.5 (316/754)	62.7 (59/132)	0.4
Мъжки пол (% ,n)	53.6 (315/588)	53.8 (406/754)	65.9 (87/132)	0.9
Хипертония(% ,n)	90.1 (550/588)	93.7 (707/754)	91.6 (121/132)	0.3
Диабет (% ,n)	13.9 (82/588)	36.3 (273/754)*	12.9 (17/132)	<0.05
Тютюнопушене(% ,n)	11.2 (66/588)	18.1 (137/754)	3.0 (4/132)	0.2
Хиперлипидемия(% ,n)	6.8 (40/588)	20.9 (158/754)*	9.9 (13/132)	<0.05
Предсърдно мъждене (% ,n)	44.7 (263/588)*	11.4 (86/754)	65.1 (86/132)*	<0.05
Предходен ИМИ(% ,n)	18.5 (109/588)*	10.9 (82/754)	0 (0/132)	<0.05

\* $p < 0.005$  Съществена разлика спрямо различните видове исхемичен инсулт

При болните с предсърдно мъждене по-често срещани са лакунарните ( $r=+0.67$ ,  $p<0.05$ ) и кардиоемболични ( $r=+0.86$ ,  $p<0.05$ ) мозъчни инфаркти. Хиперлипидемията е честа причина за тромботичните ( $r=+0.77$ ,  $p<0.05$ ) исхемични инсулти. Анамнеза за преживян исхемичен инсулт се среща най-често при пациентите кардиоемболичен ( $r=+0.80$ ,  $p<0.05$ ) мозъчен инфаркт.

## Корелации между степента на функционална независимост и КТ на глава

Обширните исхемични зони на проведената КТ на глава в областта на предна циркулация, оценявани по скалата ASPECTS от 0 до 4 корелират право пропорционално с резултатите от проведения тест, определящ степента на инвалидизация оценена чрез mRS скалата ( $r=0.89$ ,  $p<0.005$ ) (фигура 20).



**Фиг. 20** Връзка между исхемичните промени по ASPECTS и степента на функционална независимост на третия месец от началото на инсулта

При обширни зони, ангажиращи територията на вътрешна сънна артерия – 0 - 2т по скалата ASPECTS, се наблюдава средна до тежка степен на инвалидност mRS 3-5, а в немалък процент (около 20%) от случаите и смъртен изход mRS 6.

При ограничени малки лезии в мозъчния паренхим 8 - 9т по скалата ASPECTS, при оценка за функционална независимост по скалата на Rankin на третия месец от началото на симптомите, преобладават пациенти с лека степен на инвалидност или липса на функционален дефицит (mRS 0-2).

#### 4.1.5. Обсъждане

Проучването потвърждава нееднозначната роля на отделните РФ за възникване на ОИМИ [Велчева И., и съавт., 2002; Минева П., 2005; Минева и съавт., 2000; Хаджиев Д. и съавт., 1999; Титянова Е. и съавт., 2007; Goldstein LB., 2006]. Сред тях водещи са АХ, хиперлипидемията, предсърдното мъждене, захарният диабет и възрастта. Известно е, че РФ водят до морфологични промени в мозъчните артериоли, задебеляване на ИМК и повишаване на съдовата резистентност [Prati P., 1992].

Съществуват достатъчно доказателства за това, че появата на АИНМК – най-ранния стадий на МСБ е зависима от възрастта [Awad I., и съавт., 1986; Breteler M., и съавт., 1994; Fazekas F., 1998]. Резултатите от предходно наше проучване при пациенти с АИНМК сочат, че най-висок относителен дял имат пациентите между 40 и 60 години (74.19%) [Андонова С, 2009], което потвърждава данните за прогресивно увеличаване честотата на АИНМК с напредване на възрастта, независимо от другите РФ [Bonithon-Kopp и съавт., 1996; Goldstein LB и съавт., 2006]. Епидемиологични изследвания през последните години показват, че разпространението и тежестта на АИНМК прогресивно се увеличава с възрастта.

При Ротердамското проучване с помощта на МРТ на главния мозък са изследвани пациенти над 60 години. Резултатите от изследването сочат, че „немите” инфаркти при лица на 60 години са 24%, между 60 - 65 години са 38%, а над 85 години са 85% [Rotterdam study; Vermeer SE и съавт., 2002; Mantuan R и съавт., 1999].



Възможно е честотата на АИНМК във възрастовата група над 60 години да е по-голяма, но заболяването не се диагностицира поради това, че оплакванията (главоболие, световъртеж, шум в ушите, леки нарушения в концентрацията и паметта) са нетипични, приписват се на други заболявания или на промяна във възрастта. В нашите условия заболяването не се познава добре и от медицинските специалисти, което ограничава достъпа на пациенти от по-голяма възрастова група до специализирани центрове [Андонова С., 2009]. Пациентите с АИНМК представляват около 40% от общия брой пациенти в изследваната група - болни с ОИМИ на анти тромбозно лечение.

Артериалната хипертония като основен РФ за поява на МСБ е широко разпространена сред населението – в разглежданата група болни с ОИМИ съставлява 92.8% от случаите. Влиянието на АХ за появата на ТИА или исхемични инсулти се свързва с механизма на действие, включващ нарушение в хемодинамичните процеси и ускоряване на атеросклеротичните промени в мозъчните съдове [Baumbach и съавт., 1989]. Както систолното, така и диастолното артериално налягане, самостоятелно или в комбинация, повишават сигнификантно риска от възникване на исхемичен инсулт [Хаджиев Д., 1995].

Тъй като предсърдното мъждене, левокамерната дисфункция, тютюнопушенето и захарният диабет действат еднопосочно с АХ за възникване на исхемичен инсулт, то дори граничните стойности на АН - 140-159/90-94 mm Hg в комбинация с останалите РФ биха могли рязко да повишат индивидуалния риск.

В нашето проучване установихме, че най-често срещан РФ при болните е АХ – 92.8%. По отношение на наличието и лечението на АХ се установява сигнификантна разлика ( $p < 0.05$ ) както във възрастовото разпределение, така и при разпределението по пол.

При мъжете преобладава възрастовата граница 50-69г, докато при жените съответно 60-79г.

Артериалната хипертония е самостоятелен РФ при 10.38% от болните без ТЛ лечение. Пациентите със съчетани два и три рискови фактора съставляват 72% от всички болни. Най-често е съчетанието на АХ със ЗД, следвано от АХ и хиперлипидемия и АХ и предсърдно мъждене. Сред изследваните пациенти не се установяват лица, които системно злоупотребяват с алкохол. В групата с антитромбозно лечение 15.5% са активните пушачи, 10.1% са отказали се в рамките на последните 2 години.

Литературните данни от проведените многобройни аналитични проучвания определят АХ като основен РФ за поява на инсултите [Adaikkappan M и съавт., 2002; Voon A и съавт., 1994; Heistad D и съавт., 1995].

Открита е зависимост между исхемичните лезии в бялото мозъчно вещество при проведено невроизобразяващо изследване и наличието на РФ за съдови заболявания, които са по-често срещани при мъжете [*цитат по Хаджиев Д., Янчева Ст., 2001; Хаджиев Д., 2007* ].

Мозъчно-съдовите функционални и структурни промени са най-чести при пациенти с АХ и е необходимо да се мисли за тях при поставяне на диагнозата. Наблюдават се лакунарни инфаркти в базалните ганглии, таламуса или дълбокото бяло мозъчно вещество.

В нашето предходно проучване при болните с АИНМК тежестта на АХ се асоциира със степента на лезии в бялото мозъчно вещество ( $r=+0.64$ ,  $p<0.05$ ), разширяването на вътрешните ( $r=+0.51$ ,  $p<0.05$ ) и външните ликворни пространства ( $r=+0.68$ ,  $p<0.05$ ) [Андонова С, 2009].

По данни на Ротердамското проучване [Vermeer SE., 2002], рискът от клинична изява на лезиите в бялото мозъчно вещество се увеличава с увеличаване на конфлуацията на лезиите. Колкото повече са лезиите в бялото мозъчно вещество, толкова по-чест и по-висок е рискът от инсулт.

Предполага се, че пациентите без лезии в бялото мозъчно вещество на МРТ притежават риск под 0.6% на година; при тези със субкортикални лезии в бялото мозъчно вещество с размери на лезиите над 0.05 mm, рискът се умножава по 1.4; при пациентите с перивентрикуларни лезии, конфлуирани в бялото вещество, рискът се умножава по 2.3. „Немите“ лезии в бялото мозъчно вещество крият риск от деменция [Ruitenberg A. *И съавт.*, 2001].

В нашето проучване обширните исхемични зони на проведената КТ на глава в областта на предна циркулация при пациенти с ОИМИ без ТЛ лечение, оценявани по скалата ASPECTS от 0 до 4 корелират право пропорционално с резултатите от проведения тест, определящ степента на инвалидизация ( $r = 0.89$ ,  $p < 0.001$ ) (фигура 20).

При обширни зони, ангажиращи територията на вътрешна сънна артерия или M1 сегмент на СМА – 0-2т по скалата ASPECTS, се наблюдава средна до тежка степен на инвалидност mRS 3-5, а в немалък процент от случаите и смъртен изход mRS 6.

При ограничени малки лезии в мозъчния паренхим 8-9т по скалата ASPECTS, при оценка за функционална независимост по скалата на Rankin на третия месец от началото на симптомите, преобладават пациенти с лека степен на инвалидност или липса на функционален дефицит.

Зависимостта между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта общо за двата пола при mRS 0-2т до 70 годишна възраст показва обратно пропорционална връзка - с увеличаване на възрастта намалява подобренieto на неврологичната симптоматика при пациенти с леко изразена инвалидност ( $r=-0.84$ ,  $p<0.001$ ).

След 70 годишна възраст с увеличаване на възрастта се отчита леко задълбочаване на огнищната неврологична симптоматика при изписването при пациенти с леко изразена инвалидност по скалата на Rankin 0-2т ( $r=0.66$ ,  $p<0.001$ ) (фигура 39). Изследваната корелационна зависимост при мъжете и при жените е както следва: при мъжете  $r=0.85$ ,  $p<0.001$ , при жените  $r=0.83$ ,  $p<0.001$ .

Тежестта на неврологичен дефицит, измерван чрез скалата NIHSS идентифицира онези пациенти, при които риска от херниране в резултат на мозъчен оток и смъртен изход е висок ( $\text{NIHSS} \geq 22\text{т}$ ). Мониторирането на тежестта на огнищна неврологична симптоматика чрез NIHSS през определен период от време при пациенти в риск е препоръчително в първите 48-72 часа с оглед преценка на терапевтичното поведение. Бързото нарастване на точките по скалата за огнищен неврологичен дефицит след хоспитализацията се асоциира с нарастване на мозъчния оток или разширяване на исхемичната зона [*Gupta R и съавт., 2004*].

При изследване на корелационната зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта общо за двата пола се установява значима положителна корелация между огнищната неврологична симптоматика при постъпване и при изписване и възрастта при пациенти със средно тежка и тежка степен на инвалидност - mRS 3-5т:  $r=0.82$ ,  $p<0.001$  (за мъжете  $r=0.88$ ,  $p<0.001$ , за жените  $r=0.79$ ,  $p<0.001$ ).

## 4.2. Болни с ОИМИ с тромболитично лечение

Целта на настоящия раздел е да се оценят редица клинични, невроизобразяващи и времеви параметри по стандартни процедури при пациенти с ОИМИ, при които е проведено тромболитично лечение. Съобразно действащите стандарти и протоколи за поставяне на диагнозата и определяне на лечението първоначално е необходимо провеждане на КТ на глава, изследване на кръвна картина, биохимия и коагулационен статус. За оценка на някои времеви параметри по изпълнение на стандартни процедури при всички 166 болни са отчетени редица времена при постъпването с оглед анализ на ефекта на съответните параметри върху крайния изход от заболяването. Тежестта на неврологичен дефицит е оценяван посредством NIHSS скалата, а степента на функционална независимост съответно чрез скалата на Rankin.

### 4.2.1. Клинични проучвания

Броят на тромболизираните болни през наблюдавания пет годишен период е различен и е показан на таблица 11.

**Табл. 11** Характеристика на болните, лекувани с ТЛ

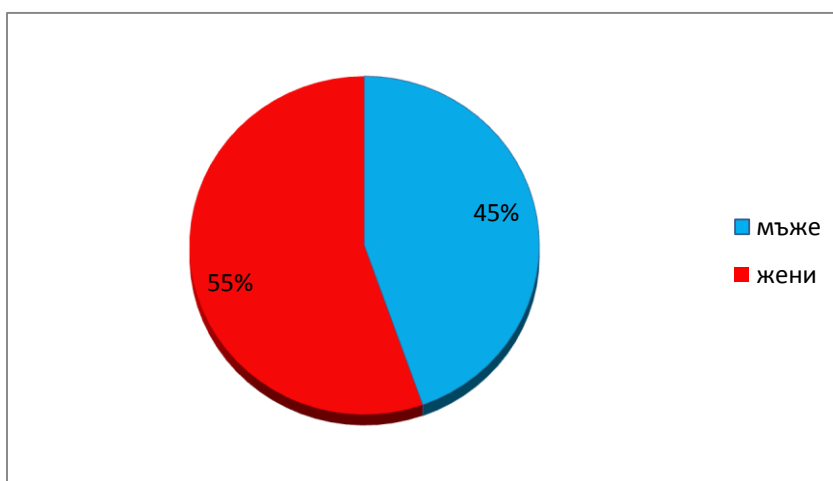
Година	Болни с ИМИ n	ТЛ/ n (%)	Средна възраст (год)	Мъже/Жени n
2009	1147	16 (1.4%)	54 (34-75)	11 / 5
2010	1123	27 (2.4%)	60 (32-73)	19 / 8
2011	1105	28 (2.5%)	63 (45-75)	18 / 10
2012	1019	46 (4.5%)	68 (43-89)	24 / 22
2013	959	49 (5.1%)	72 (35-85)	20 / 29

Всички участници или техни близки са запознати с възможните методи на лечение и са попълнили информирано съгласие за провеждането му. В сравнение с общия брой хоспитализирани, процентът на пациентите, при които е проведено тромболитично лечение нараства през наблюдавания период. Съотношението мъже:жени през повечето години е в полза на мъжете – средно 1.6:1.

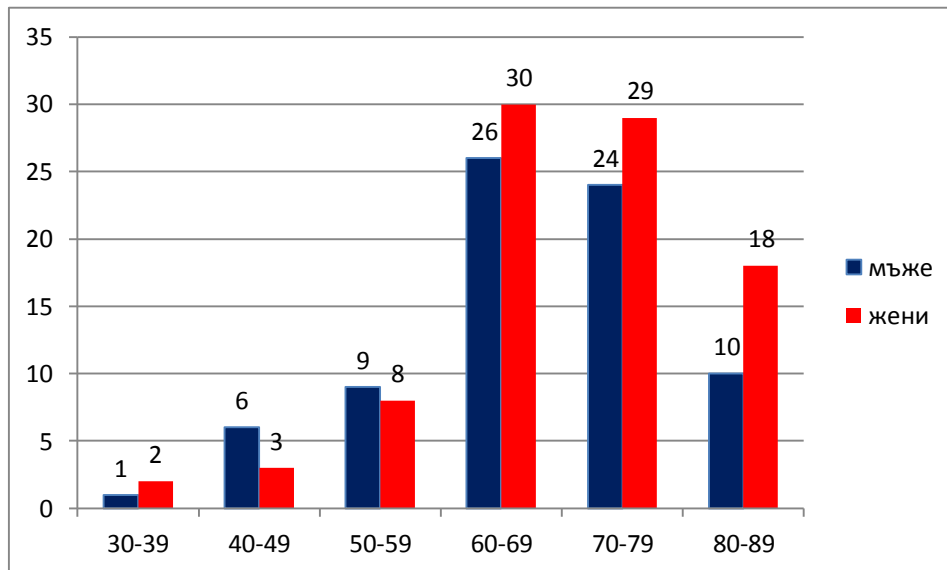
Сигнификантното увеличаване на процентът тромболизирани пациенти се дължи на подобряване на организацията в клиниката от една страна, както и натрупания опит в лечението с ТЛ.

**Възраст и пол.** Анализът на демографските данни на участниците в нашето проучване (фигура 21 и 22) показва, че средната възраст на пациентите, включени в проучването, е  $68.79 \pm 5.8$  години, ранг (30-89), като преобладават пациентите във възрастовата група 60-79г, с лек превес на пациентите в декадата 60-69г.

При разпределението на участниците по пол не се наблюдава съществена разлика в процентното съотношение на двата пола като цяло (фигура 21).



**Фиг. 21** Разпределение на болните, лекувани с ТЛ по пол



**Фиг. 22** Възрастово разпределение на болните, лекувани с ТЛ по пол и декади

**Честота на рисковите фактори.** Не се установяват значими различия в честотата на РФ между двете групи болни. Най-често срещаните РФ при болните от двете групи са: АХ, абсолютната аритмия при предсърдно мъждене, захарният диабет и хиперлипидемията. Артериалната хипертония е самостоятелен РФ при 10.38% от болните с антитромбозно лечение. (таблица 12).

Водещи рискови фактори при пациентите с ОИМИ, при които е проведено тромболитично лечение са артериалната хипертония, тютюнопушенето, предсърдното мъждене и хиперлипидемията. Пациентите със съчетани два и три рискови фактори съставляват 71% от всички болни.

**Табл. 12** Рисков профил на пациентите с ОИМИ на тромболитично лечение

<b>Рисков фактор</b>	<b>% n/N</b>
Хипертония	93.4 % (155/166)
Захарен диабет	18.7% (30/166)
Хиперлипидемия	30.7 % (51/166)
Тютюнопушене	39.7% (66/166)
Предсърдно мъждене	31.9 % (53/166)
Съчетани РФ	
1 РФ	12.65% (21/166)
2 РФ	31.35% (52/166)
3 РФ	40.36% (67/166)
4 РФ	15.64% (26/166)

Около 30% от мъжете с хипертонична болест са нелекувани (фигура 23). От всички 18.7% болни със захарен диабет в изследвания контингент повече от 70% са във възрастовата група 60-79г (фигура 24). В групата с хиперлипидемия преобладават нелекуваните пациенти, като съотношението мъже:жени е 1:1.4 (фигура 25). Абсолютната аритмия при предсърдно мъждене като рисков фактор се среща при 31.9% от пациентите, най-често при възрастовата група 60-79години (фигура 26). Повече от половината мъже с АА при ПМ са нелекувани.

Установява се сигнификантна разлика по отношение на възрастта, като преобладават пациенти на възраст между 60 и 79 години. Като процентно съотношение въз основа наличието на РФ за МСБ и при двата пола преобладава артериалната хипертония.





**А**



**В**

**Фиг. 23** Разпределение на пациентите с хипертонична болест по декади, пол (А - мъже; В - жени ) и провеждано лечение.



**А**



**В**

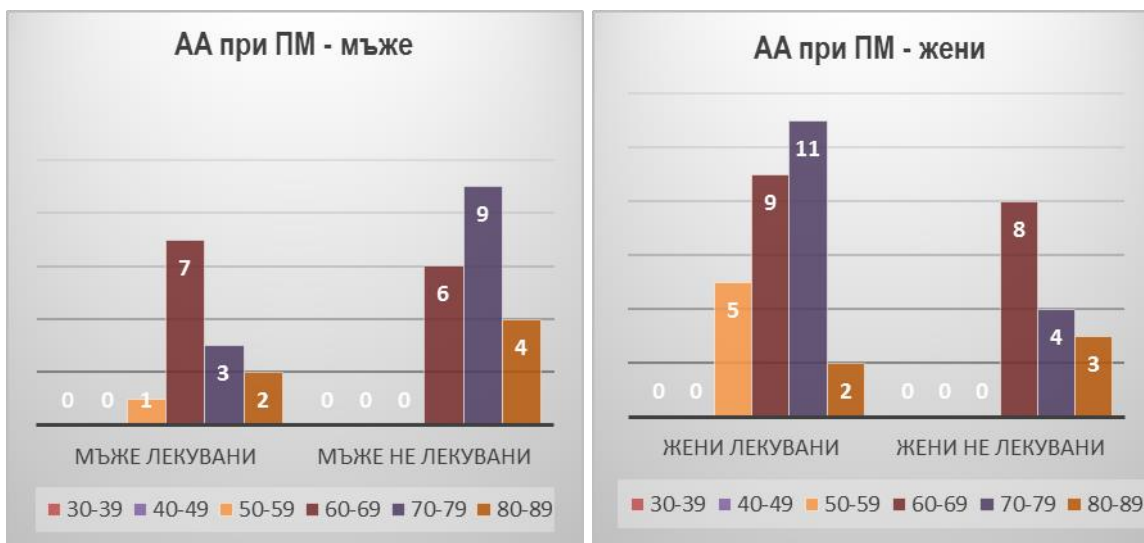
**Фиг. 24** Разпределение на пациентите със захарен диабет по декади, пол (А - мъже; В - жени ) и провеждано лечение



**А**

**В**

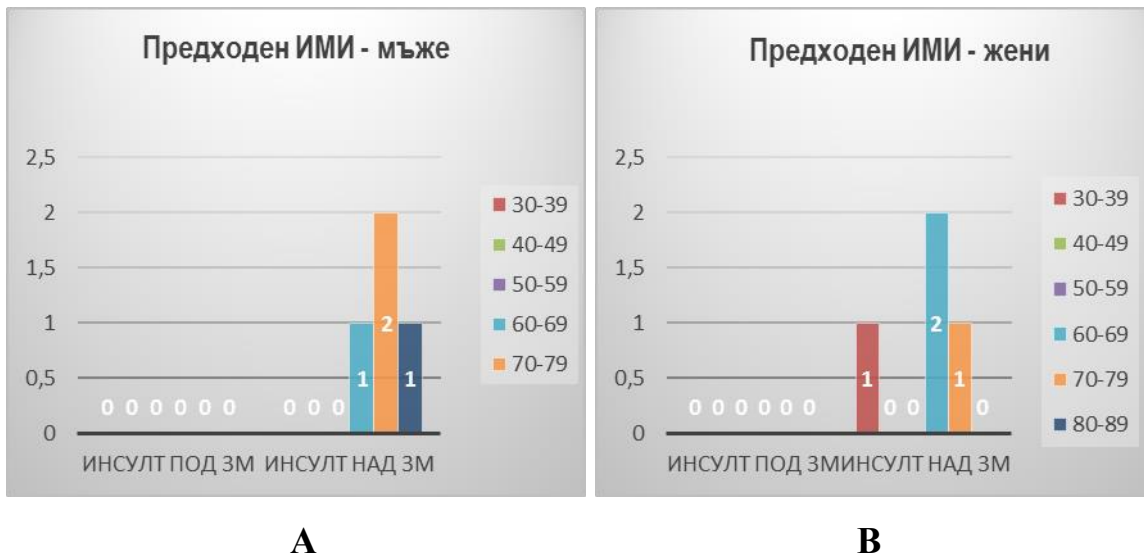
**Фиг. 25** Разпределение на пациентите с хиперлипидемия по декади, пол (А - мъже; В - жени ) и провеждано лечение



**А**

**В**

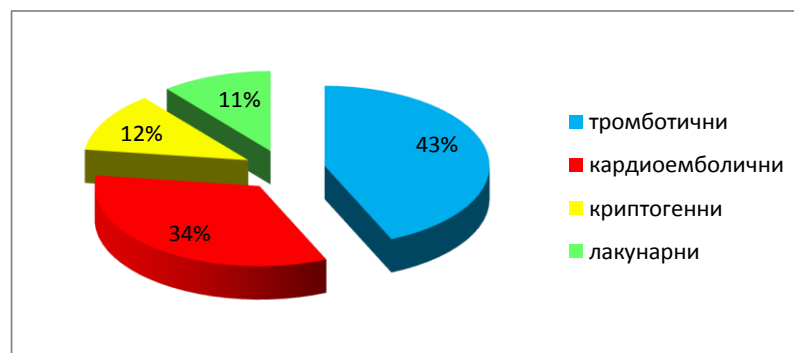
**Фиг. 26** Разпределение на пациентите с абсолютна аритмия при предсърдно мъждене по декади, пол (А - мъже; В - жени ) и провеждано лечение



**Фиг. 27** Разпределение на пациентите с предходен исхемичен инсулт (ИМИ) по декади, пол (А - мъже; В - жени ) и провеждано лечение

При сравнението по пол, при пациентите с нелекувани РФ като ЗД, хиперлипидемия и АА при ПМ преобладава мъжкия пол. С увеличаване на възрастта нараства и броя на пациентите с РФ за МСБ. Същевременно се наблюдава и поява на предходни мозъчни исхемични инсулти.

**Видът на инсулта** е определян според етиопатогенетичната класификация TOAST. Инсултите при Болните, лекувани с ТЛ, се класифицират като: тромботични - 43.3% (72/166), кардиоемболични - 33.7% (56/166), криптогенни - 12.2% (20/166) и лакунарни - 10.8% (18/166) (фигура 28).



**Фиг. 28** Видове исхемични инсулти според етиопатогенетичната класификация TOAST при болните, лекувани с ТЛ

**Тежестта на неврологичния дефицит** е оценявана по скалата NIHSS при постъпването и изписването на пациента.

При постъпване неврологичният дефицит по скалата NIHSS общо за проследения период е средно  $13.3 \pm 6.9$  точки. При изписване NIHSS за същия период е средно  $6.12 \pm 5.1$  т (таблица 13).

**Табл. 13** Неврологичен дефицит при хоспитализация и при дехоспитализация

NIHSS	2009 г.	2010 г.	2011г.	2012 г.	2013г
<b>при хоспитализация – средно точки</b>	<b>12.0±8.1</b>	<b>11.9±9.7</b>	<b>13.5±7.3</b>	<b>13.8±7.1</b>	<b>15.1±5.9</b>
<b>общ брой (n) = 166</b>	<b>16</b>	<b>26</b>	<b>28</b>	<b>47</b>	<b>49</b>
<b>0-5т</b>	29±2.2 (24.67-29.64)	32±2.1 (26.88-34.25)	16±1.9 (14.56-19.82)	15±1.7 (12.91-17.82)	10±2.8 (8.67-14.11)
лек неврологичен дефицит -%					
<b>6-11т</b>	28±1.6 (20.11-24.77)	31±1.9 (28.55-32.19)	32±2.0 (29.97-35.97)	34±3.1 (30.90-37.37)	32±3.3 (26.37-34.37)
умерен неврологичен дефицит -%					
<b>12-18т</b>	19±2.0 (16.29-20.62)	17±1.9 (15.96-18.97)	26±2.7 (22.35-28.87)	25±2.2 (21.41-27.45)	30±2.3 (25.56-33.57)
тежък неврологичен дефицит - %					
<b>над 19т</b>	24±2.1 (21.12-25.86)	20±3.1 (18.41-21.57)	26±1.6 (23.50-29.52)	26±1.9 (23.50-29.95)	28±1.8 (24.47-32.32)
много тежък неврологичен дефицит - %					
<b>при дехоспитализация – средно точки</b>	<b>5.7±4.7</b>	<b>6.4±3.7</b>	<b>5.1±4.5</b>	<b>6.7±5.3</b>	<b>8.7±6.7</b>
<b>общ брой (n) = 134</b>	<b>n=15</b>	<b>n=21</b>	<b>n=22</b>	<b>n=37</b>	<b>n=39</b>
<b>0-5т</b>	38±1.6** (25.37-52.64)	38±2.5 (21.17-39.98)	32±2.0** (28.86-37.37)	37±3.1** (12-64.90)	21±2.9** (10.90-51.95)
лек неврологичен дефицит -%					
<b>6-11т</b>	34±2.2* (26.89-64.77)	39±2.7 (30.25-37.48)	36±1.4 (24.18-33.65)	25±1.5* (15-48.97)	39±2.2 (15.18-58.29)
умерен неврологичен дефицит -%					
<b>12-18т</b>	17±1.9 (12.89-52.62)	11±3.2 (22.26-29.53)	22±2.6 (25.29-30.18)	21±2.1 (17.91-53.29)	24±3.8 (3.74-37.78)
тежък неврологичен дефицит - %					
<b>над 19т</b>	11±2.7** (6.12-25.16)	12±2.4* (5.50-24.43)	10±1.6** (7.68-15.17)	17±1.9** (6.68-35.85)	16±2.3* (7.05-49.19)
много тежък неврологичен дефицит - %					

\*p < 0.01, \*\* p < 0.001 – значима разлика спрямо постъпването

Подобрение с повече от 10 точки имат 31 пациенти (23.1%) от всички изписани, а дефицит по-малък или равен на 4 точки по NIHSS - 62 пациенти (46,2 %).

**Функционалният статус** е оценяван двукратно по модифицираната скала на Ранкин (mRS) - при дехоспитализацията и на третия месец от инцидента. Резултатите са обобщени на таблица 14.

**Табл. 14** Степен на инвалидност при дехоспитализацията и на третия месец от началото на симптомите

mRS	2009 г.	2010 г.	2011г.	2012 г.	2013г
Точки при изписване - средно	4г	3г	4г	3г	4г
Точки като %	%	%	%	%	%
<b>n = 134</b>	<b>n=15</b>	<b>n=21</b>	<b>n=22</b>	<b>n=37</b>	<b>n=39</b>
<b>0-2г</b>	22.8±3.6 (11.77-37.78)	34.15±3.2 (7.85-45.05)	27.90±2.8 (1.58-34.92)	32.10±2.9 (1.37-57.78)	31.56±2.0 (2.32-67.89)
<b>3-6г</b>	77.2±2.6 (26.49-78.92)	65.85±1.9 (6.50-94.54)	72.10±2.0 (12.12-75.76)	67.9±2.4 (26.94-64.98)	68.44±3.6 (45.75-90.17)
mRS Точки на 3-тия месец – средно	3г	2г	2г	2г	3г
<b>n = 122</b>	<b>n=10</b>	<b>n=21</b>	<b>n=22</b>	<b>n=36</b>	<b>n=24</b>
<b>0-2г</b>	56.15±3.0** (28.76-64.54)	65.14±1.3* (53.91-56.37)	66.95±1.8** (52.17-57.98)	65.71±3.2* (49.15-79.17)	56.01±3.1** (35.20-64.80)
<b>3-6г</b>	53.85±2.9 (35.46-71.25)	44.86±1.1 (43.63-46.09)	43.05±2.6 (42.92-48.56)	34.29±3.4 (20.83-50.85)	44.09±3.0 (35.20-64.80)

\*p < 0.01, \*\* p < 0.001 – значима разлика спрямо изписването

При изписване mRS (0-2) е регистриран при 27.6% (37/134), а mRS (3-5) – при 73.8.% (99/134) от преживелите болни. На 90<sup>-я</sup> ден след инсулта с mRS (0-2) и функционално независими или без значим неврологичен дефицит са 61.9% (76/122) болни, а със значим неврологичен дефицит - mRS (3-5) са 38.1% (47/122) от пациентите.

#### 4.2.2. КТ на глава

Инсултът е клинична диагноза, но спешно провеждане на КТ на глава е задължително за отдиференциране на интрацеребрална хеморагия от исхемичен инсулт, както и за изключване на други структурни лезии, наподобяващи клиника на инсулт. Въз основа на наличието на ранни исхемични белези може да се потърси корелация от една страна с изхода от заболяването, а от друга с поява на усложнения при прилагане на тромболитично лечение.

**Ранни белези на мозъчна исхемия** съгласно включващите критерии се установяват при 68.6% от болни с ОИМИ. Според използваната от нас ASPECTS скала за исхемични промени при остър исхемичен инсулт в територията на предна циркулация, разпределението на пациентите в зависимост от съдовия басейн е показано на таблица 15.

С нормален КТ на глава при хоспитализацията са 31.3% от болните, а тези с ранни белези на остър ИМИ или вече оформена зона са 68.6% (таблица 15).

Наличието на голям процент ранни белези на инфаркт или оформена исхемична зона може да се обясни с факта, че през последните години се е увеличило и времето от поява на симптомите до постъпване в СПО, и съответно до извършване на КТ преди началото на ТЛ. По протокол контролен КТ се извършва и на 24-я час след проведената тромболиза. При 84.9% от пациентите се наблюдава оформена исхемична зона.

**Табл. 15** Разпределение на пациентите в зависимост от исхемичните промени на проведената КТ на глава при хоспитализацията и на 24-тия час след ТЛ

Резултати от КТ на глава	n	%
<b><u>КТ при постъпване</u></b>		
Нормален	52	31.3
Стар исхемичен инсулт	8	4.8
Левкоенцефалопатия	96	57.8
<b><u>Ранни белези или Исхемична зона:</u></b>	114	68.6
Хиперденсна СМА	70	61.2
Загуба на диференциация сиво/бяло вещество	26	22.7
Мас ефект	18	16.1
<b><u>КТ на 24-тия час след ТЛ</u></b>		
Нормален	14	8.5
Исхемична зона	141	84.9
Белези на исхемия в задна циркулация	16	11.3
Белези на исхемия в предна циркулация	125	88.6
Кръвоизлив	11	6.6
Починали	16	9.27
Хирургична интервенция - декомпресивна хемикраниектомия	1	0.6

Пациентите с остър исхемичен инсулт в предна циркулация представляват 88.6% от болните с ОИМИ, при които е проведено тромболитично лечение. Предвид спецификата на салата ASPECTS, резултатите които са получени при търсене на корелативни зависимости между клиничко-морфологичните промени и степента на функционална независимост са на базата на групата с исхемични промени в областта на предна циркулация на проведената КТ на глава на 24-тия час.

При проведеното невроизобразяващо изследване на глава при хоспитализацията при 61.2% от случаите се визуализира хиперденсна СМА. Пациенти с анамнеза за преживян стар исхемичен инсулт представляват 4.8% от болните, но при проведеното невроизобразяващо изследване при 57.8% (96 болни) са налице асимптомни исхемични лезии в мозъчния паренхим. Декомпресивна хемикраниектомия след тромболитично лечение по повод малигнен инфаркт в областта на СМА е проведена едва при 1 болен, което представлява 0.6% от общия брой лекувани.

Сред болните с ТЛ за изследвания период 2009г.-2013г. симптоматични интрацеребрални хематоми са получили 11 пациенти (6.6%) от всички ТЛ. Починали по време на хоспитализацията са 19.27% (32/166) пациенти, като интрацеребралният кръвоизлив е бил причина за смърт при 8 от тях. В останалите случаи причината е липса на реканализация, развитие на малигнен мозъчен оток и последващо церебрално вклиняване, мозъчносъдова патология и тежък коморбидитет довел до леталния изход.

### **4.2.3. Времеви параметри по изпълнение на стандартните процедури при пациенти с ОИМИ с ТЛ лечение**

**За оценка на времевия фактор** при пациенти с остър исхемичен инсулт, при които е проведено тромболитично лечение са изследвани следните показатели: общо време от началото на инсулта до началото на лечение (в минути) и различни интервали от време поотделно при следните етапи както следва: времето от началото на симптомите до СПО; от СПО до провеждане на КТ на глава; от СПО до началото на лечението.



Средното времето от началото на симптомите до приема в СПО, изчислявано при всички 166 пациента е около един час и двадесет минути. Малък процент от болните с ОИМИ са хоспитализирани до 60<sup>-та</sup> минута от началото на симптомите – два процента от пациентите са хоспитализирани до 40<sup>-та</sup> минута, а около 5% - между 40 и 60 минути от началото на симптоматиката.

Средното време от началото на симптомите до хоспитализацията, от постъпване в СПО до провеждане на КТ на глава, от постъпването в СПО до интравенозното приложение на Actilyse® са отразени в таблица 16.

Средното време от постъпване на пациентите в СПО до започване на ТЛ (door-to-needle time) е 75.5±28.3 min. Средното време от началото на симптомите до започване на лечение е 175.7 min. Една от причините за удължаване на средното време от началото на симптомите до започване на лечението през последните 2 години е удължаването на времевия прозорец в протокола за ТЛ през 2012 г. от 3 на 4.5 часа от началото на ОИМИ.

**Табл. 16** Времеви показатели по стандартните процедури за ТЛ

Показатели	Средно време / диапазон (min)				
	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	2013 г.
<b>Начало на ИМИ - постъпване в СПО</b>	62.8±14.3 (25-120)	65.5±13.9*	71.4±16.7*	92.4±19.4***	84.4±17.9**
<b>Постъпване в СПО – ТЛ (Door-to- needle time)</b>	57.1±9.3 (25-115)	72.5±11.6*	66.7±15.6**	84.0±11.9	95.7±12.1**
<b>Постъпване в СПО – КТ Door to CT</b>	29.1±7.9 (7-93)	27.9±8.0 (5-88)	25.6±7.2 (5-48)	28.5±8.6 (3-78)	28.0±8.1 (5-90)
<b>Постъпване в СПО – лабораторни резултати Door-to-labor results</b>	58.0±7.8 (29- 138)	54.6±7.9 (25- 110)	48.8±5.9 (10-103)	57.5±7.9 (25- 115)	51.7± 8.3 (14-134)
<b>Начало на инсулта – ТЛ Onset of symptoms - TL</b>	119.9±11.9 (50-235)	142.5±13.1*	138.1±16.1**	176.4±16.4***	180.1±15.8**

\* p<0.05 - значима разлика спрямо 2009 г. , \*\* p<0.05 – значима разлика спрямо 2009 и 2010 г.,\*\*\* p<0.05— значима разлика спрямо 2013.

Крайната цел при тромболитичното лечение е оптимална реперфузионна терапия. Общото забавяне се дефинира като интервала от време между първите симптоми и началото на лечението. По стандарт (АНА, ESO) предвид ограничения терапевтичен прозорец са определени времевите интервали при лечение с тромболиза.

Препоръчителните времеви интервали по стандарт при лечение на пациенти с тромболиза са както следва: време от хоспитализацията до започване на лечението – 60 минути; време от хоспитализация до провеждане на образно изследване – 25 минути, време от хоспитализация до получаване на лабораторните резултати – 45 минути; времето от пристигане в болницата до терапевтичното решение – 60 минути.

Въз основа тази теоретична база и предвид липсата в България на регистър за сравнение на резултатите могат да бъдат направени някои изводи.

Препоръчителния времеви интервал от 60 минути от хоспитализацията до започване на лечението е изпълнен само през 2009 година. Това може да се обясни с началото на провеждане на тромболитично лечение в клиниката и по-прецизното подбиране на пациентите, при които се провежда ТЛ предвид липсата на опит. Закъснението, както е видно на таблица 20 е свързано с удължаване на времето както за провеждане на невроизобразяващото изследване, така и до получаване на лабораторните резултати. Общото време от постъпване в СПО до започване на тромболитичното лечение през наблюдавания пет годишен период расте.

Възможните обяснения са свързани на първо място с увеличаване на възрастта и тежестта на неврологичния дефицит при пациентите, което удължава времето за вземане на решение за/ против ТЛ предвид изразения коморбидитет при тази възрастова група.

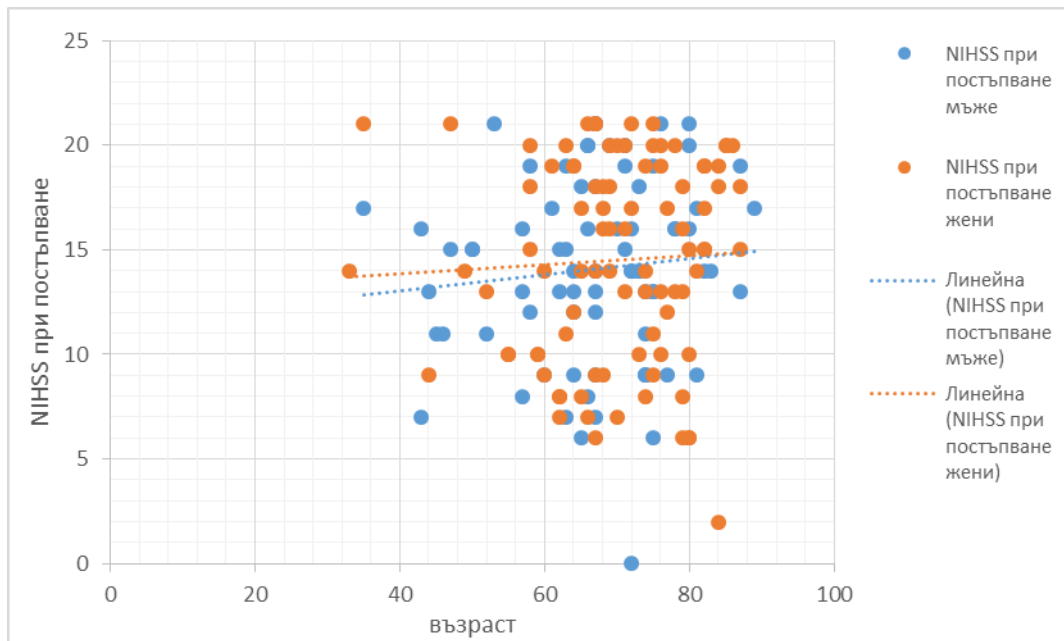
#### **4.2.4. Корелативни зависимости между някои клинични, невроизобразяващи и времеви показатели по стандартни процедури и изхода от заболяването**

**Взаимоотношение между РФ и тежестта на огнищния неврологичен дефицит.**

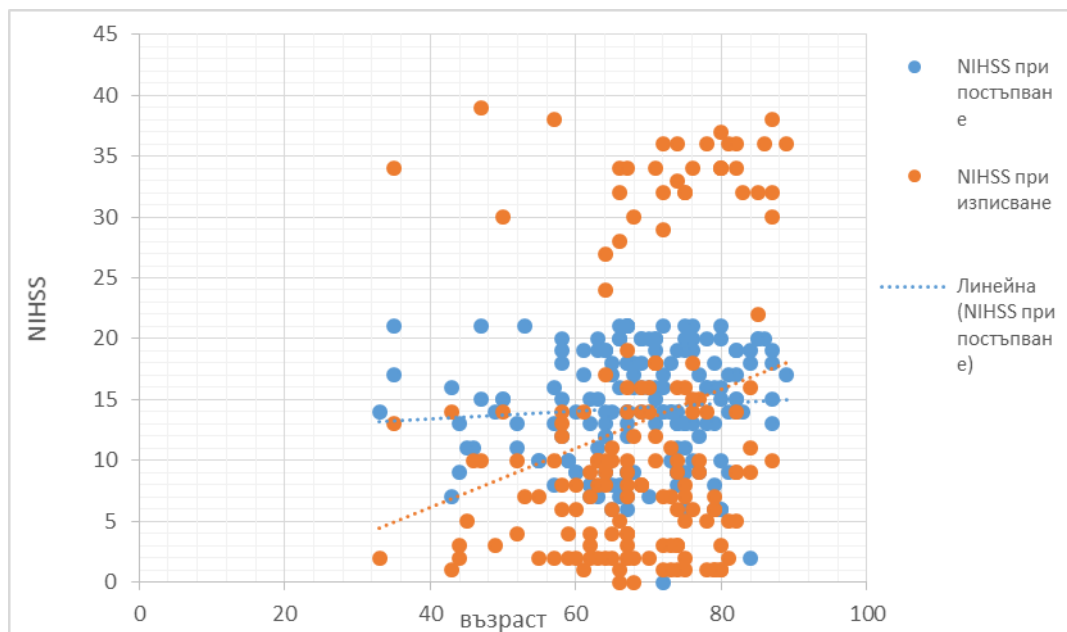
За установяване на статистически значима връзка между РФ на участниците в групата с ОИМИ на ТЛ лечение и степента на огнищен неврологичен дефицит, измерен с помощта на NIHSS скалата е използван корелационен анализ за определяне на правлението и силата на връзката между изучаваните явления. Фигура 56 демонстрира корелационните коефициенти между променливите възраст и степен на неврологичен дефицит.

При сравняване на тежестта на неврологичен дефицит при постъпване и при двата пола с възрастта се отчита положителна корелационна зависимост ( $r=0.69$ ,  $p < 0.05$ ). С напредване на възрастта преобладават случаите с по-тежка огнищна неврологична симптоматика, оценена посредством скалата NIHSS.

Във възрастовия интервал 40-59 години преобладават жените с по-тежък двигателен дефицит, като при пациентите след 60 годишна възраст такава разлика не се отчита.

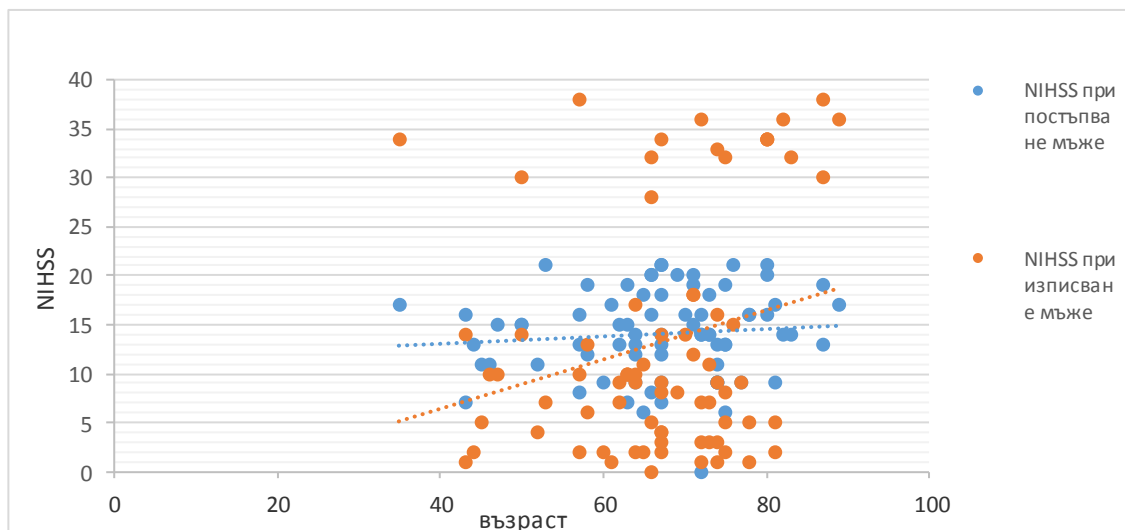


**Фиг. 29** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и възрастта на пациентите

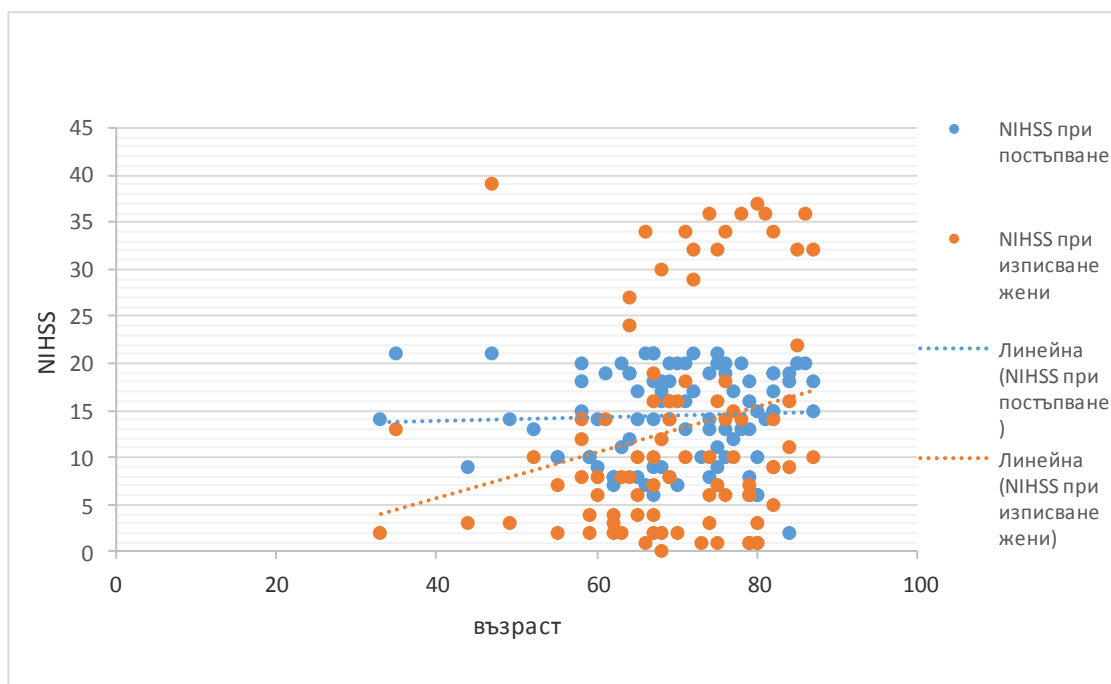


**Фиг. 30** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта на пациентите – общо за двата пола

При сравняване на тежестта на неврологичен дефицит при постъпване и при изписване общо за двата пола с възрастта се отчита отрицателна корелационна зависимост ( $r=-0.58$ ,  $p<0.001$ ). При изписването се отчита значително намаляване на степента на огнищен неврологичен дефицит особено изразено (с разлика при NIHSS  $>5$ т.) за възрастовия интервал 30-69 години. Във възрастовия интервал 80-89 години се отчита леко задълбочаване на неврологичната симптоматика, което може да се обясни с наличния коморбидитет при тези пациенти.



**Фиг. 31** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта при мъжете с ОИМИ с ТЛ лечение



**Фиг. 32** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта при жените с ОИМИ с ТЛ лечение

На фигури 31 и 32 са показани зависимостта на неврологичния дефицит, измерен чрез NIHSS скалата при постъпване и при изписване поотделно съответно при мъже и при жени.

Въпреки общата тенденция за отрицателна корелационна зависимост прави впечатление разликата в подобряване на неврологичната симптоматика при двата пола. Ако разгледаме степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването при мъжете с напредване на възрастта (до 69 годишна възраст) се наблюдава значително подобрение в степента на наличната неврологична симптоматика ( $r=-0.64$ ,  $p<0.001$ ). Най-значимо е подобрението за възрастовия интервал 30-59г (с разлика при NIHSS  $>5$ т.). При пациенти над 70 годишна възраст се отчита задълбочаване на неврологичния дефицит. Подобна тенденция за подобряване на неврологичния дефицит при изписване се отчита и при жените.

Отново най-значимо е подобрението за възрастовия интервал 30-59г (с разлика при NIHSS >5т.). Незначително подобрение на неврологичната симптоматика при жените се отбелязва във възрастовия диапазон 70-79 години, като след 80 годишна възраст се отчита дори задълбочаване на наличния неврологичен дефицит ( $p < 0.05$ ).

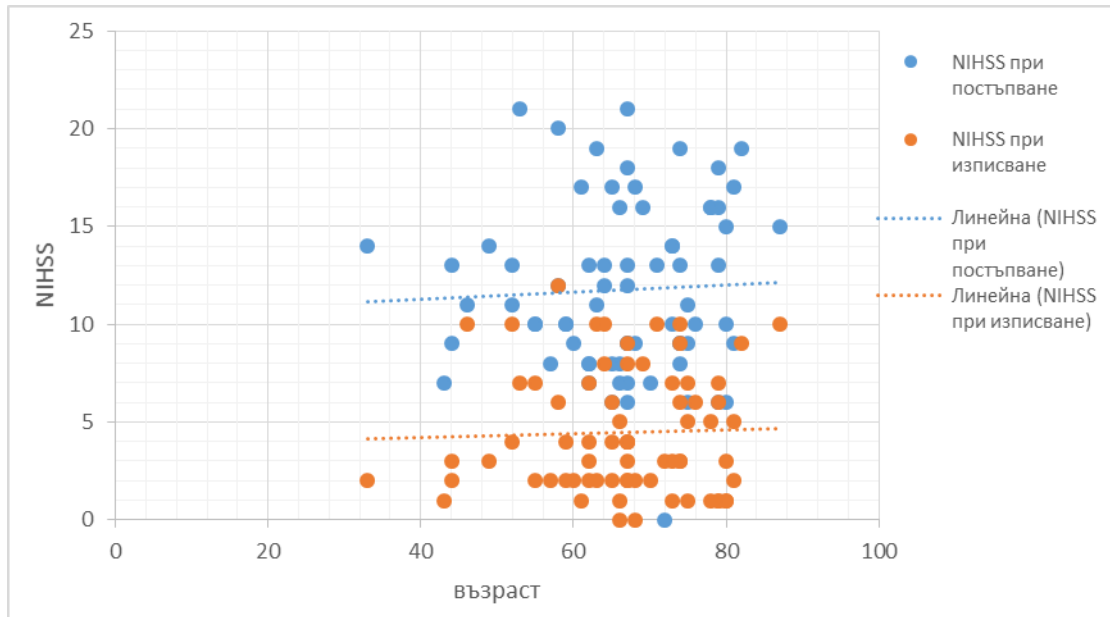
### **Корелации между тежестта на огнищен неврологичен дефицит, функционалната независимост и възраст**

Корелационните зависимости между степента на функционална независимост при изписването, определена чрез Rankin скалата и тежестта на неврологичния дефицит, измерен с NIHSS скалата при постъпване и при изписване в зависимост от възрастта е представено на фигури 33 и 34.

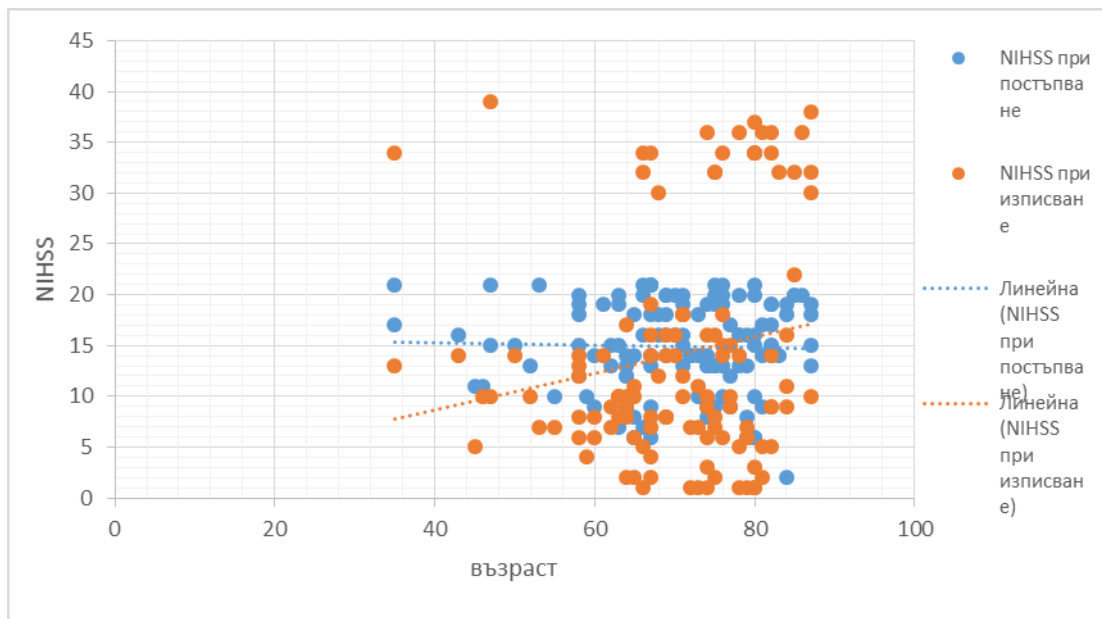
Зависимостта между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта общо за двата пола при mRS 0-2т за всички възрастови групи показва значимо подобрение на неврологичната симптоматика с разлика при NIHSS >5т ( $r = -0.64$ ,  $p < 0.001$ ) (фигура 33).

Зависимостта между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта общо за двата пола при mRS 3-5т за възрастовата група 30-59 г. показва подобрение, което е най-значимо за възрастовия интервал 30-49г с разлика при NIHSS >5т ( $r = -0.37$ ,  $p < 0.001$ ) (фигура 34).

При пациенти със средна, средно тежка и тежка степен на инвалидност по скалата на Rankin (mRS 3-5) след 70 годишна възраст с увеличаване на възрастта се отчита леко задълбочаване на огнищната неврологична симптоматика при изписването ( $r = 0.26$ ,  $p < 0.001$ ) (фигура 34).



**Фиг. 33** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта общо за двата пола при mRS 0-2т.



**Фиг. 34** Зависимост между степента на неврологичен дефицит при постъпването и при изписването и възрастта общо за двата пола при mRS 3-5т.



## Корелации между РФ и промени на проведената КТ на глава

**Видът на инсульта** е определян според етиопатогенетичната класификация TOAST. Инсултите при болните, лекувани с тромболиза, се класифицират като: тромботични - 43.3% (72/166), кардиоемболични - 33.7% (56/166), криптогенни - 12.2% (20/166) и лакунарни - 10.8 % (18/166).

На таблица 17 са представени корелативни зависимости между рисковите фактори и вида инсулт по класификацията TOAST. Резултатите от поведеното корелационно проучване разкриват зависимости между захарния диабет и лакунарните и тромботични исхемични инсулти ( $r=+0.65$ ,  $p < 0.005$ ) ( $r=+0.86$ ,  $p<0.005$ ).

**Табл 17** Зависимости между РФ и типа инсулт по класификацията TOAST

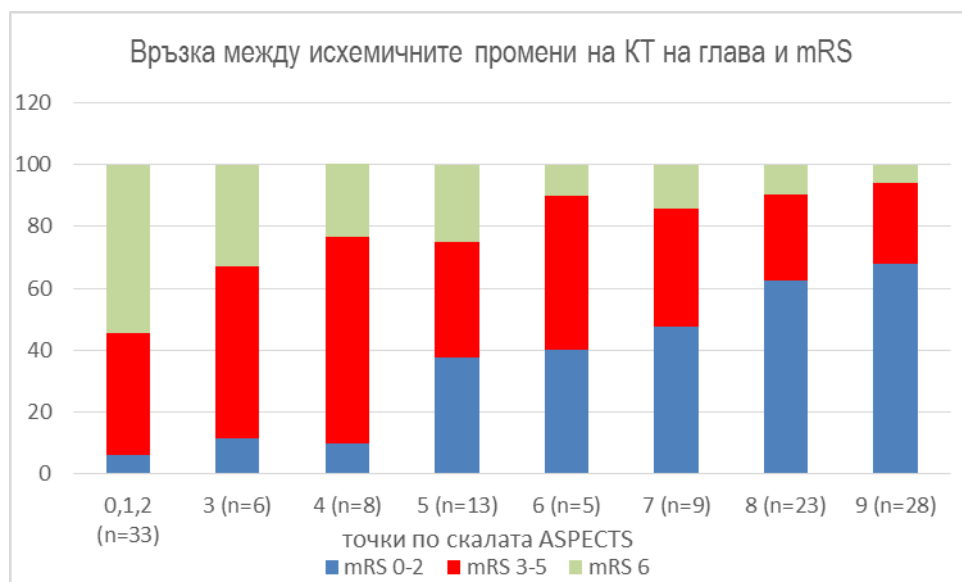
TOAST	кардиоемболичен	тромботичен	лакунарен	p
Рискови фактори	n =56	n =72	n =18	
Години ( $r\pm SD$ )	67.1 (56/166)	69.1 (72/166)	68.7 (18/166)	0.1
Мъжки пол (% ,n)	57.1 (32/56)	65.3 (47/72)	54.9 (10/18)	0.5
Хипертония(% ,n)	98.4 (55/56)	87.5 (63/72)	94.4 (17/18)	0.07
Диабет (% ,n)	5.3 (3/56)	31.9 (23/72)*	22.3 (4/18)	<0.05
Тютюнопушене(% ,n)	41.1 (23/56)	36.1 (26/72)	44.4 (8/18)	0.7
Хиперлипидемия(% ,n)	16.0 (9/56)	55.6 (40/72)*	9.3 (2/18)	<0.05
АА при ПМ (% ,n)	66.8 (38/56)*	5.5 (4/72)	61.1 (11/18)	<0.05
Предходен ИМИ(% ,n)	10.7 (6/56)*	2.8 (2/72)	0 (0/18)	<0.05

\* $p < 0.005$  Съществена разлика спрямо различните видове исхемичен инсулт

При болните с предсърдно мъждене по-често срещани са лакунарните ( $r= +0.85$ ,  $p < 0.005$ ) и кардиоемболични ( $r= +0.86$ ,  $p < 0.05$ ) мозъчни инфаркти. Хиперлипидемията е често срещана причина за тромботичен ( $r= +0.67$ ,  $p < 0.05$ ) исхемичен инсулт. Анамнеза за преживян исхемичен инсулт се среща най-често при пациентите с кардиоемболичен ( $r=+0.73$ ,  $p<0.005$ ) мозъчен инфаркт. Не се открива съществена разлика между отделните типове инсулт по класификацията TOAST при пациенти с ОИМИ с/без ТЛ лечение.

### Корелации между степента на функционална независимост и промените на проведената КТ на глава

Обширните исхемични зони на проведената КТ на глава в областта на предна циркулация, оценявани по скалата ASPECTS от 0 до 4 корелират право пропорционално с резултатите от проведения тест, определящ степента на инвалидизация ( $r=0.74$ ,  $p<0.001$ ) (фигура 35).



**Фиг. 35** Връзката между исхемичните промени по ASPECTS и степента на функционална независимост на третия месец от началото на инсулта

При обширни зони, ангажиращи територията на вътрешна сънна артерия или СМА М1 сегмент – 0-2т по скалата ASPECTS, се наблюдава средна до тежка степен на инвалидност mRS 3-5т, а в немалък процент от случаите около 55% и смъртен изход – mRS 6т.

При ограничени малки лезии в мозъчния паренхим 8-9т по скалата ASPECTS, при оценка за функционална независимост по скалата на Rankin на третия месец от началото на симптомите, преобладават пациенти с лека степен на инвалидност или липса на функционален дефицит – средно около 65% от болните.

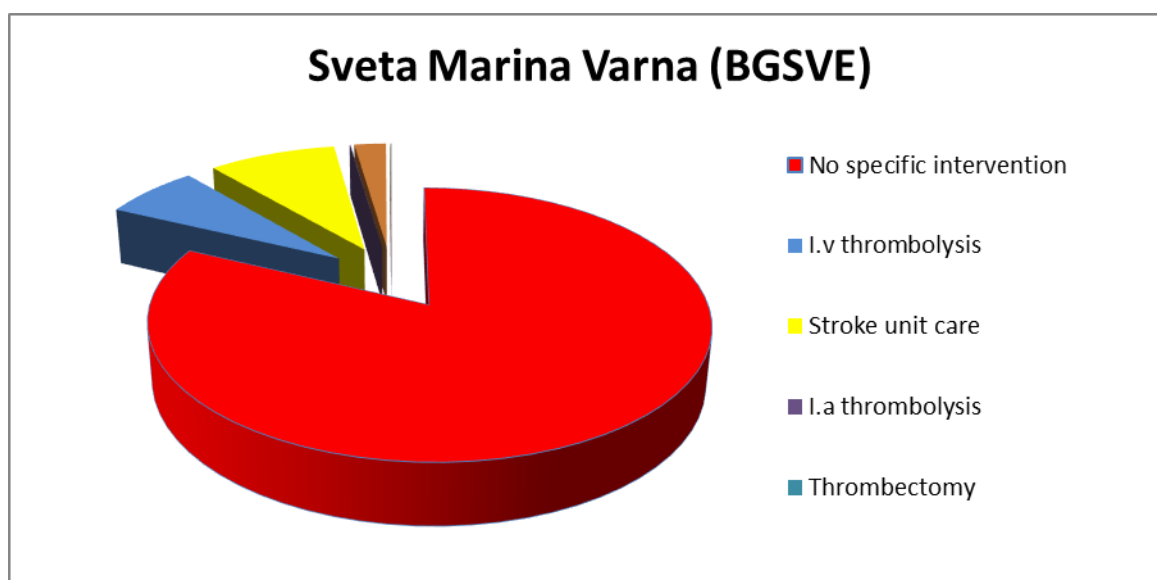
#### **4.2.5. Обсъждане**

Международни проучвания показват, че редица обективни фактори ограничават приложението на ТЛ при ОИМИ [Eissa A и съавт., 2012] – сред тях краткият терапевтичен времеви прозорец и множеството допълнителни контраиндикации играят ключова роля [Blackham K.A и съавт., 2012]. Проучването на Eissa и съавт. [Eissa A и съавт., 2012] при 2165 пациенти показва, че поради контраиндикации са били изключени 13% от кандидатите за ТЛ, а според Barber и съавт. [Barber P.A. и съавт., 2001, Blackham K.A и съавт., 2012] – броят им достига до 31%.

Независимо от ТЛ лечение обаче една трета от болните са останали функционално зависими или са починали [Cicccone A и съавт., 2013], което се определя от ниския процент на ТЛ дори сред хоспитализирани болни в рамките на времеви терапевтичен прозорец [Uyttenboogaart M и съавт., 2010] – процентът им варира от 1 до 10 в различните държави (в Австралия е около 3%, в САЩ – около 2 %, в Австрия – 12.8%) [Chimowitz M.I и съавт., 2013].

В някои страни тромболитичното лечение се прилага инцидентно - например в Грузия, където медикаментът не е реимбурсиран.

Нашите резултати показват, че от всички пациенти с остър ИМИ, хоспитализирани през периода 2009г. - 2013г. във Втора неврологична клиника на УМБАЛ „Св. Марина”, ТЛ с Actilyse® са получили само 3.1% (фигура 36). Пациентите, подходящи за лечение с Actilyse, не пристигат навреме в СПО на болницата. Тенденцията за слабо нарастване на интравенозната ТЛ през 2009г. - 2013г. се свързва със съвместните усилия на екипите на бърза медицинска помощ и създадения интердисциплинарен алгоритъм на поведение с 24-часова обезпеченост с лабораторни и невроизобразяващи изследванията [Bambauer K, 2006].

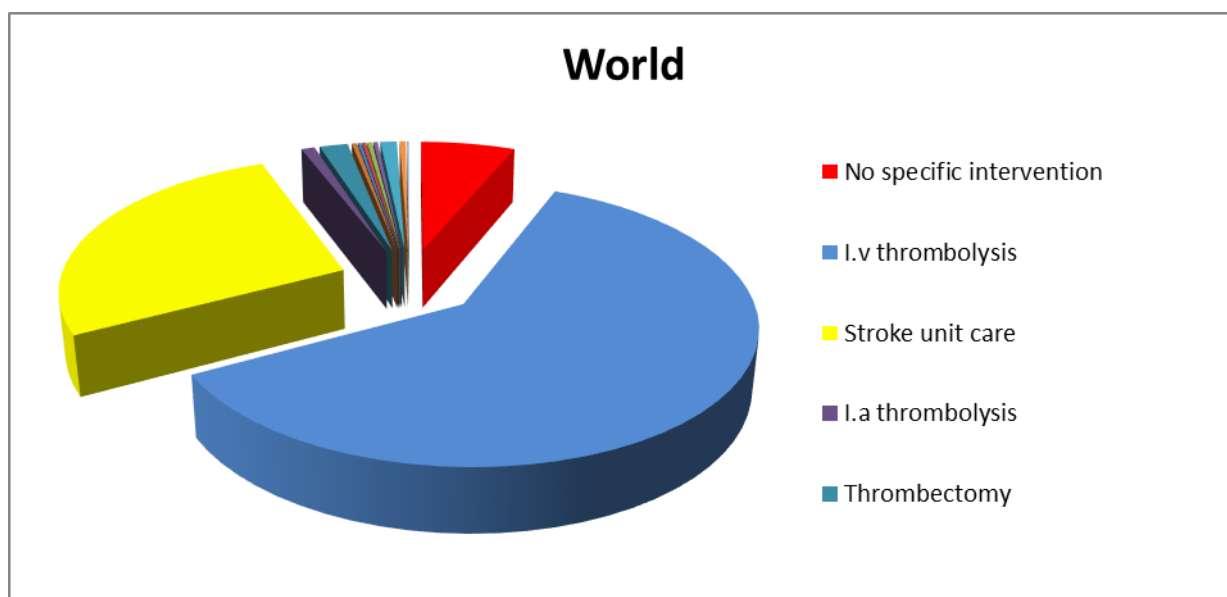


**Фиг 36** Лечение на пациенти с инсулт в УМБАЛ „Св. Марина” - Варна през периода 2011 - 2013 год. (Е. Titianova, I. Velcheva, S. Andonova. Stroke in Bulgaria, WSC, 2014 – данни от SITS регистър 2012)

По данни от международния регистър за лечение на пациенти с инсулт SITS в останалите центрове тромболитичната терапия като цяло представлява около 83.35% от случаите.

Ендоваскуларните методи за лечение – интраартериалната тромболиза, bridging методиката, тромбаспирацията, декомпресивната хемикраниектомия в острия стадий на исхемичния инсулт заемат около 8%, а неспецифично лечение се прилага при около 10% от пациентите с остър исхемичен инсулт (фигура 37).

За разлика от останалите центрове в SITS, в нашия център тромболитичното лечение представлява около 7%, неспецифично лечение се прилага при около 90% от пациентите с остър исхемичен инсулт, а под 1% са ендоваскуларните процедури.



**Фиг 37** Лечение на пациенти с инсулт данни от различни центрове по света през периода 2011 - 2013 год. (Е. Titianova, I. Velcheva, S. Andonova. Stroke in Bulgaria, WSC, 2014 – данни от SITS регистър 2012)

Проучването SITS – VISTA при 30 000 пациенти установява, че лекуваните с ТЛ имат по-добри клинични резултати независимо от тяхната възраст [Wahlgren N и съвт., 2007].

Установява се, че благоприятният изход, оценяван със скалата на Ранкин на 3<sup>-я</sup> месец от лечението, е по-добър при по-ранно започване на ТЛ и по-лек неврологичен дефицит, оценяван с NIHSS скалата. Проучванията ECASS, NINDS, ATLANTIS и EPITHET показват, че няма полза от приложение на rt-PA след 270 min, тъй като рисковете могат да надвишат ползата [*Hacke W. 1995; Schellinger P и съавт., 2008*].

Нашите резултати показват, че в сравнение с 2009 година средното време от начало на симптомите до постъпване в СПО и започване на ТЛ нарастват, което е резултат от разширяване на терапевтичния прозорец за приложение на ТЛ до 4.5 часа.

Въпреки удължаването на терапевтичния прозорец, процентът на интракраниални хеморагии не е нараснал - 6.6%. Такъв процент съобщават и повечето световни центрове, в които се провежда тромболиза. Това се отнася и за процента на смъртните случаи след лечението [*Cucchiara B и съавт., 2009; Dharmasaroja P и съавт., 2012*].

Средното време от начало на симптомите до започване на лечението е 151.4 мин. NIHSS при постъпване е средно 13.3т., а при изписване 5.9т, т.е. имаме сигнификантно намаление със средно 7.4т. Сравнение между резултатите в нашия център, с тези от други проучвания за ТЛ при болни с ОИМИ са показани на таблица 18.

В сравнение с международните проучвания [*Lees K, 2010*], нашето изследване показва сходни резултати за средното време от начало на симптомите до започване на ТЛ, сходна тежест на инсульта, оценяван със скалата NIHSS и по-млада средна възраст на тромболизираните пациенти, която е възможна причина за по-ниската смъртност сред нашия контингент (фигура 38).

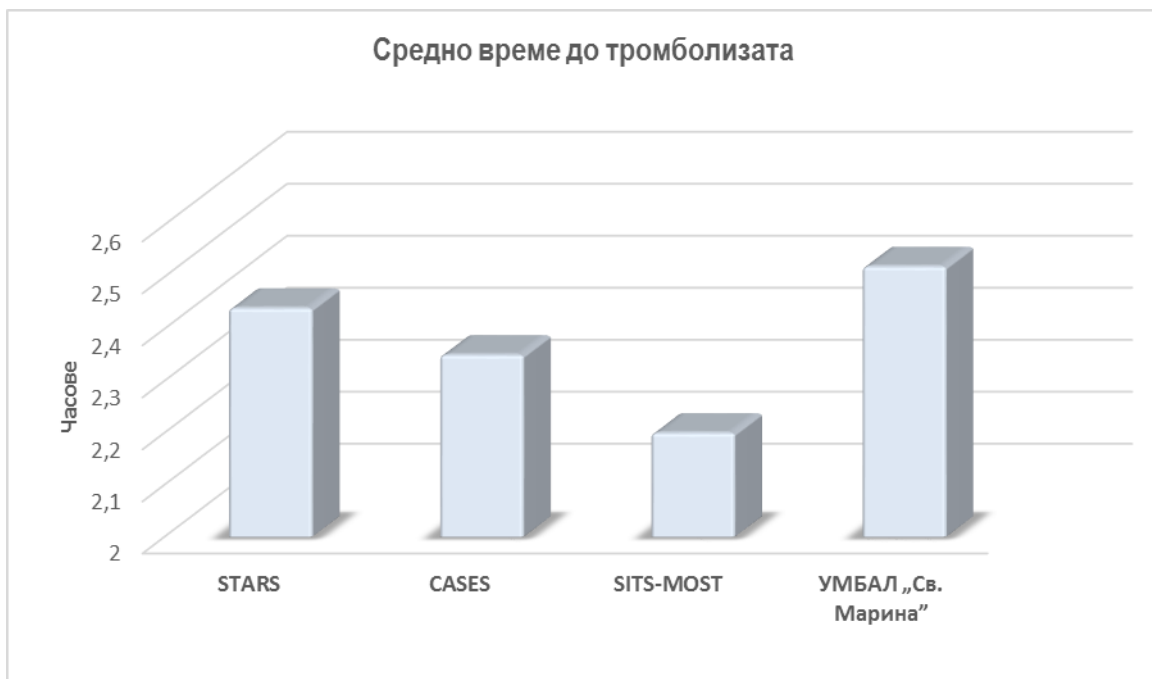
**Табл. 18** Сравнителен анализ на резултатите от собствените и други проучвания с ТЛ

Проучване	Брой пациенти	Средна възраст	NIHSS	Средно време до ТЛ min	Интрацеребрална хеморагия	Смъртност - 90 ден
<b>STARS</b>	389	69	13	2h. 44 min	3.3 %	13%
<b>CASES</b>	1135	73	14	2h 35 min	4,6 %	22.3%
<b>SITS-MOST</b>	6483	68	12	2h 20 min	7.3 %	11.3%
<b>УМБАЛ „Св. Марина”</b>	166	63	13	2h 52 min	6.6 %	8.9%

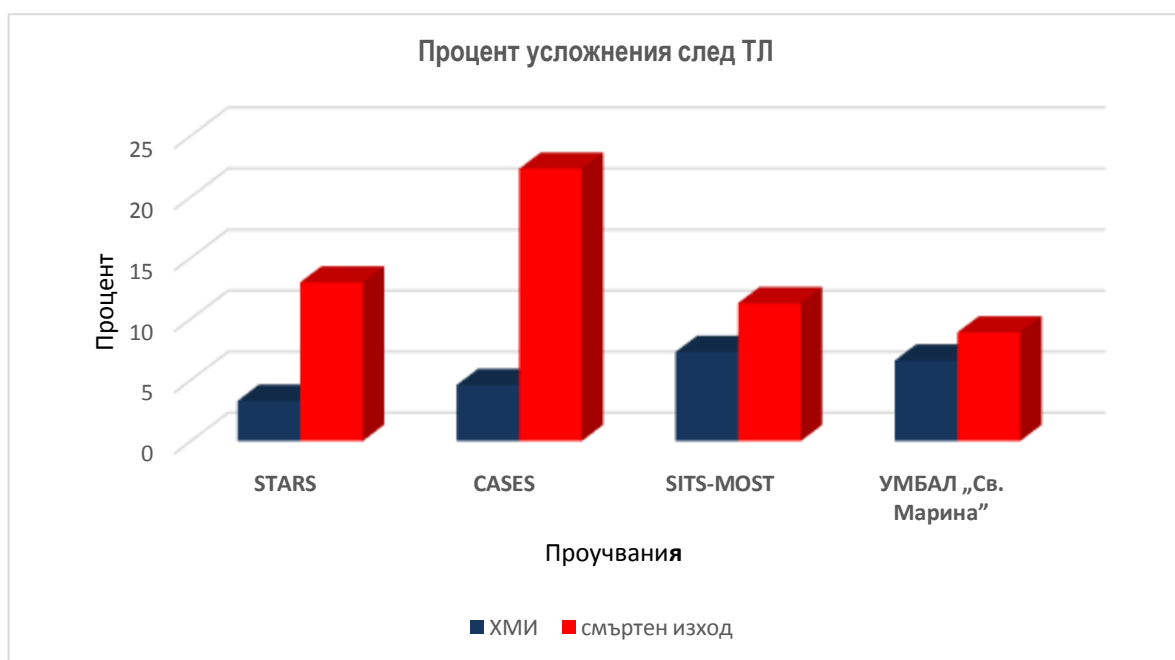
Честотата на симптоматичните интракраниални кръвоизливи е в рамките на цитираните в литературата данни [Cuchiara В и съавт., 2009].

В нашето проучване интрацеребралният хематом е по-често срещано усложнение от ТЛ при мъжете в сравнение с жените в съотношение мъже:жени 2:1. При 54,1% от пациентите с интрацеребрална хеморагия след ТЛ се визуализират АИНМК на проведената КТ на глава при хоспитализацията.

Като рисков профил при пациентите с интрацеребрален хематом освен АХ, която се среща в 99,6% от изследваната група болни, при 58,3% се регистрира пристъпно предсърдно мъждене. При 75% от тях инсултите са емболични.



**Фиг 38** Средно време от началото на симптомите до ТЛ – сравнение с данни от други проучвания



**Фиг. 39** Интрацеребрални хеморагии и смъртен изход като усложнение на ТЛ – сравнение с данни от други проучвания



При приемането при болните с интрацеребрален хематом като усложнение от проведената ТЛ, преобладава наличието на тежка неврологична симптоматика NIHSS средно 19т, а mRS 6т (летален изход) се регистрира при 37,5% от пациентите.

Установява се положителна корелация между времето от началото на симптомите до началото на ТЛ и степента на огнищна неврологична симптоматика, оценена с NIHSS скалата на 24<sup>-тия</sup> час ( $r=+0.53$ ,  $p<0.01$ ). Коефициентът на детерминация показва, че 63.2% от регистрираните подобрения са свързани с времето за постъпване.

Корелационните коефициенти между степента на функционалната независимост на пациентите и времето, за което те са проследени (при изписване и на 90<sup>-я</sup> ден), сочат наличието на значима отрицателна корелация между двете вариабилни, както за mRS (0-2), ( $r=-0.56$ ,  $p<0.05$ ), така и за mRS (3-5), ( $r=-0.43$ ,  $p<0.05$ ).

Данните от проучването ни сочат, че през последните 3 години, в резултат на удължаване на терапевтичния прозорец от 3 на 4.5 часа, се наблюдава и увеличаване на пациентите с ранни белези на ОИМИ или с вече оформена исхемична зона ( $r=+0.32$ ;  $p<0.05$ ).

При нашето проучване рани белези за исхемия са имали 68.6% от болните, което контрастира с релативно ниските проценти на смъртност и хеморагични компликации. Значението на раните КТ белези при ОИМИ са противоречиви по отношение на риска от интрацеребрални хеморагии [Albers G и съавт., 2000; Hill M и съавт., 2005; Dzialowski I и съавт. , 2006; Wahlgren N и съавт., 2007].

Промените в невроизобразяващото изследване са свързани с определяне на пациентите с висок риск от фатален инсулт и тежка инвалидност [Lin K и съавт., 2009].

Провеждането на КТ на глава по спешност при хоспитализацията се свързва с определяне на терапевтичното поведение в зависимост от вида на инсульта [*de Lucas E и съавт., 2008*]. Прогностичната стойност на ранните исхемични белези в територията на СМА все още са обект на изследване [*Demchuk A и съавт., 2005; Demchuk A и съавт., 2012*]. Хиперденсната СМА като ранен белег на мозъчна исхемия се свързва с поява на обширен исхемичен инсулт [*Baert A и съавт., 2005*].

Нашето проучване потвърди значението на ранните промени при проведеното невроизобразяващо изследване като прогностичен индикатор за изхода от заболяването чрез наличната отрицателна корелационна връзка между промените на проведената КТ на глава, оценени чрез скалата ASPECTS при пациенти с ОИМИ в територията на предна циркулация и резултатите от оценка на функционална независимост на 3<sup>-тия</sup> месец от инсульта, оценена чрез mRS ( $r=-0.74$ ,  $p<0.05$ ).

В специализираната литература са описани множество проучвания за идентифициране на индикатори за изхода от острия исхемичен инсулт, в т.ч. и свързани с проведената КТ на глава при хоспитализацията [*Barber P и съавт., 2000*].

Наличието на обширна исхемична зона се идентифицира като лош прогностичен белег за изхода от заболяването [*Bounds J и съавт. 1981; Chalela J и съавт., 2007; Coutts S и съавт., 2004; Jattler E и съавт., 2011*].

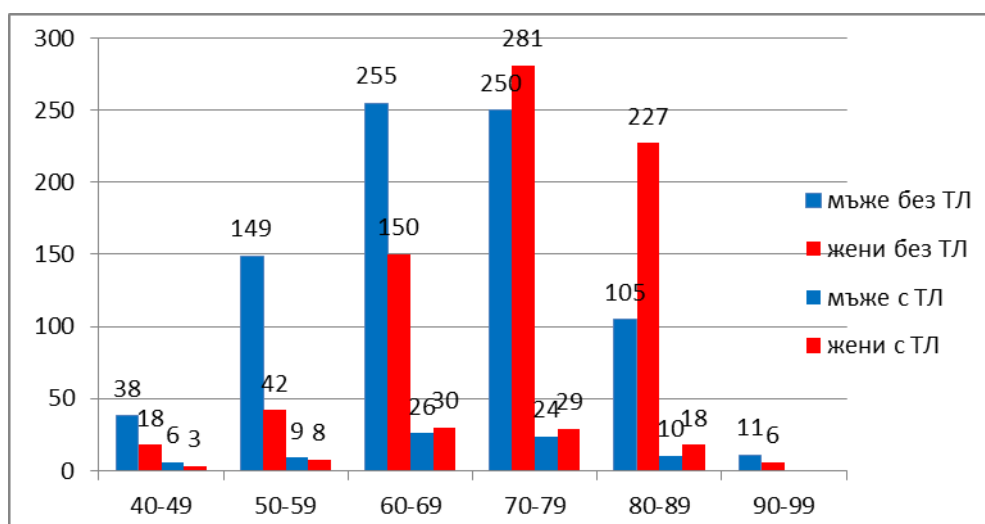
По отношение на появата на симптоматична интракраниална хеморагия като усложнение от проведеното ТЛ лечение най-нови проучвания обсъждат предиктивната роля на тежкия огнищен неврологичен дефицит NIHSS > 22т, времето над 3 часа от началото на симптомите, обширна исхемична зона на невроизобразяващото изследване [*IST - 3, 2015*].

Нашето проучване показва релативно ниска честота на лечение с интравенозна ТЛ при ОИМИ и сходна честота на усложненията спрямо други международни проучвания [Heuschmann P и съавт., 2003].

Независимо от положителната тенденция за развитие на ТЛ в нашия център, необходими са комплексни усилия за обучение на населението, подобряване на работата и координиране на екипите, ангажирани с диагностиката и лечението на ОИМИ [Hong K и съавт., 2010].

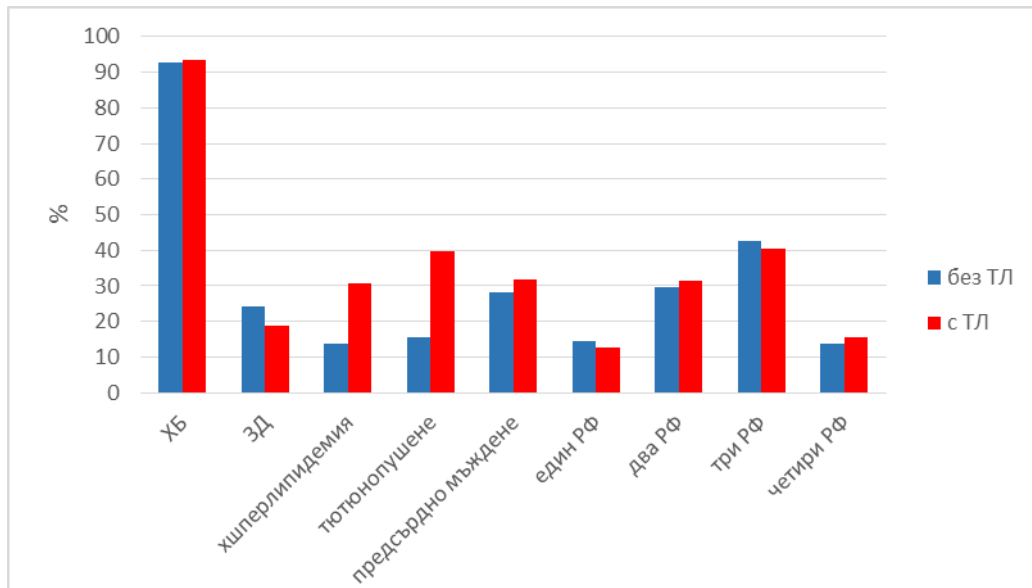
### 4.3 Сравнителни проучвания между болните с/без ТЛ

Болните с ТЛ представляват 9.23% спрямо тези без ТЛ лечение. Двете групи болни са сходни по относителен дял на мъжете и жените в съответните групи, но съществуват вариации в половото разпределение на болните по декади, значително изразено в групата без ТЛ. Мъжете при болните без ТЛ преобладават във възрастовия диапазон 50-69г, докато жените съответно 70-89г. (фигура 40).



Фиг. 40 Разпределение на болните с/без ТЛ по пол и декади

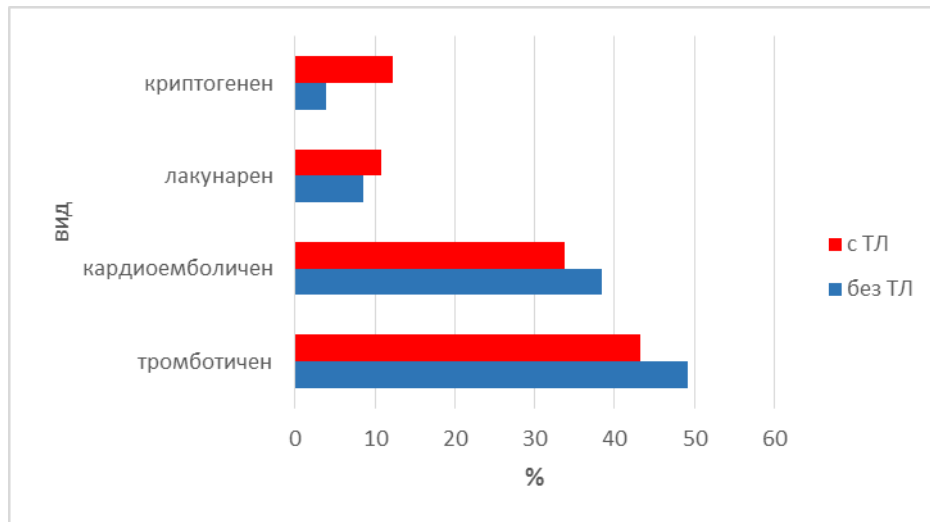
Рисковия профил е сходен за двете групи (с/без ТЛ) с изключение на хиперлипидемията и тютюнопушенето, които са значитимо повишени в групата с ТЛ (фигура 41).



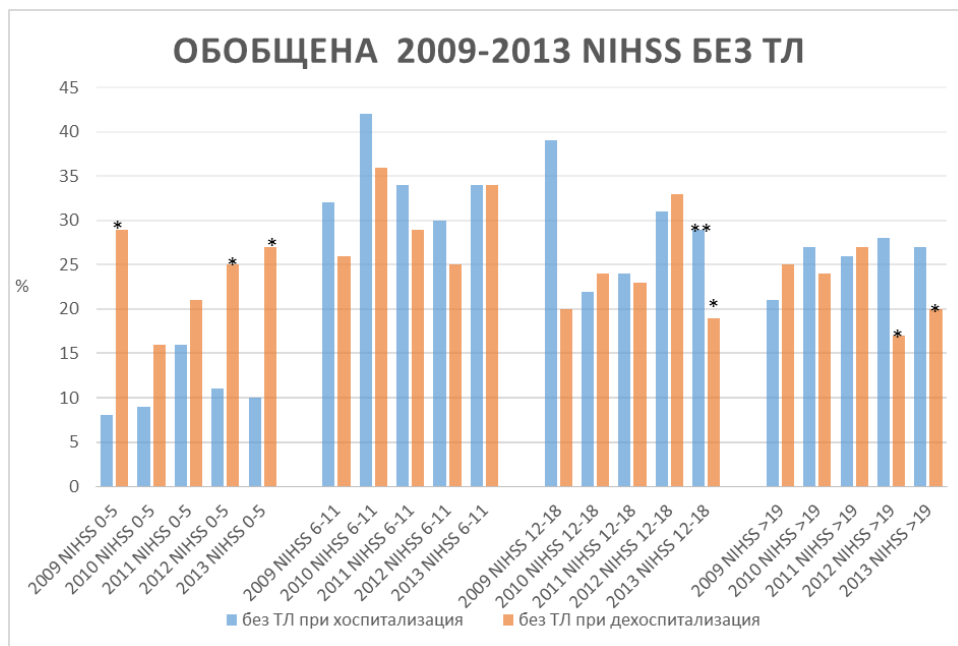
**Фиг. 41** Рисков профил на пациентите с ОИМИ с/без ТЛ

В сравнение с болните без ТЛ при пациентите с ТЛ лечение се установява значитимо по-висока честота на криптогенния инсулт (по етиопатогенетичната класификация TOAST), докато относителният дял на тромботичните и кардиоемболичните инциденти е сходен и при двете групи (фигура 42).

Спрямо 2009г в групата без ТЛ се наблюдава тенденция за увеличаване на относителния дял на болните с по-лек двигателен дефицит (0-5т по NIHSS) и значитимо намаляване на относителния дял на тежкия неврологичен дефицит (12-18т по NIHSS) (фигура 43). Значимо подобрене на двигателния дефицит при дехоспитализацията се отчита в групата с лек двигателен дефицит през целия наблюдавания период, като тази тенденция е трайна за периода 2012-2013г и при пациентите с много тежък неврологичен дефицит (над 19т по NIHSS).



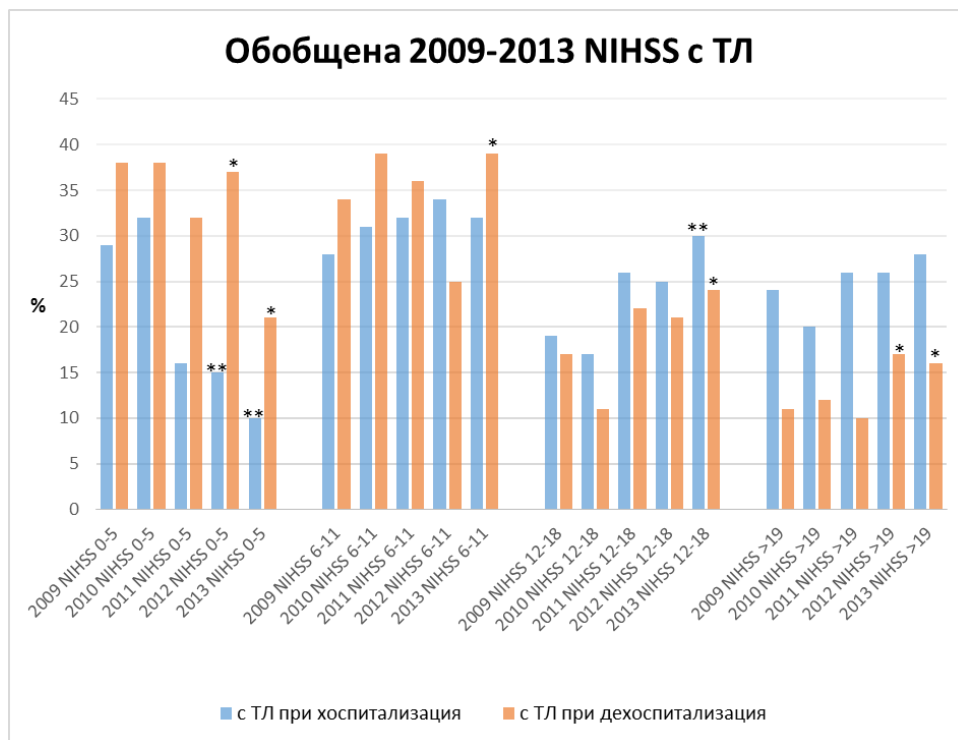
**Фиг. 42** Видове исхемични инсулти според етиопатогенетичната класификация TOAST при болните с/без ТЛ терапия



\*p<0.001 спрямо същата година \*\*p<0.001 спрямо 2009г

**Фиг. 43** Неврологичен дефицит при хоспитализация и при дехоспитализация при болните без ТЛ терапия

Спрямо 2009г в групата с ТЛ се наблюдава тенденция за значимо намаляване на относителния дял на болните с по-лек двигателен дефицит (0-5т по NIHSS) и значимо увеличаване на относителния дял на тежкия неврологичен дефицит (12-18т по NIHSS) (фигура 44). Значимо подобрене на двигателния дефицит при дехоспитализацията се отчита в групата с лек двигателен дефицит през периода 2011-2013г, като тази тенденция е трайна за същия период и при пациентите с много тежък неврологичен дефицит (над 19т по NIHSS).

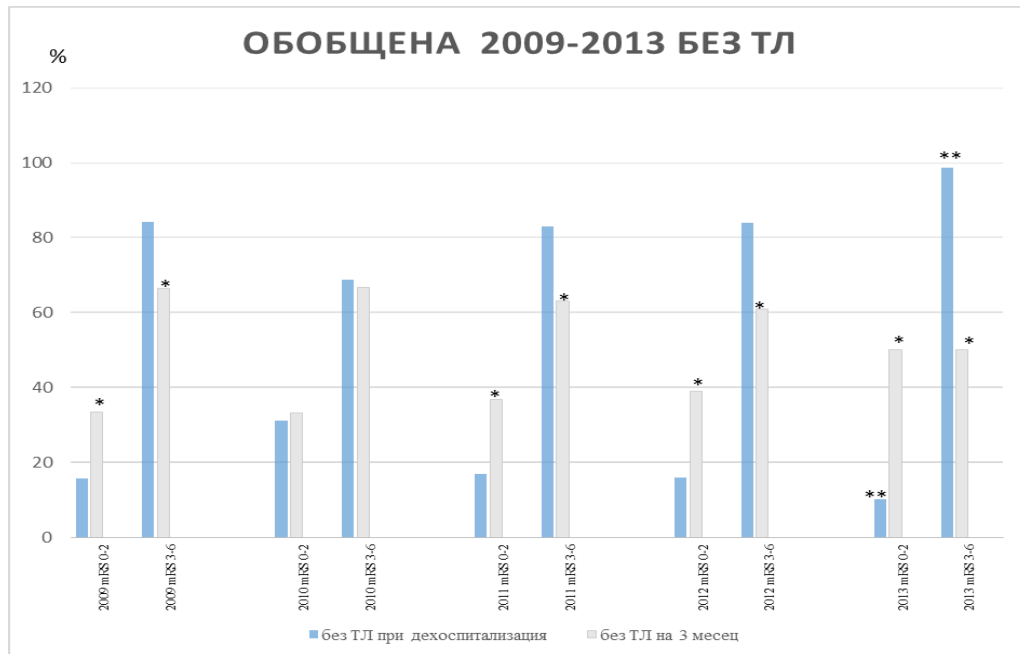


\*p<0.001 спрямо същата година \*\*p<0.001 спрямо 2009г

**Фиг. 44** Неврологичен дефицит при хоспитализация и при дехоспитализация при болните с ТЛ терапия

Спрямо 2009г в групата без ТЛ се наблюдава тенденция за намаляване на относителния дял на болните без значим неврологичен дефицит (0-2т по mRS) и за увеличаване на относителния дял на значимия неврологичен дефицит (3-6т по mRS) при дехоспитализацията (фигура 45).

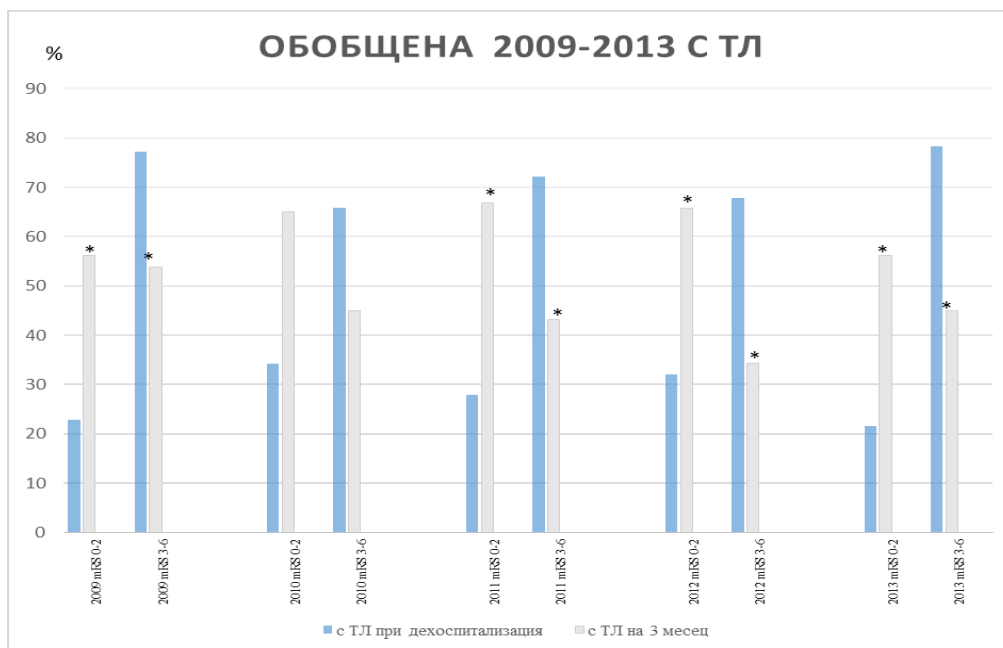
Значимо подобрене на степента на инвалидност на третия месец от началото на симптомите в групата без ТЛ се отчита и при двете подгрупи - без значим (0-2т по mRS) и значим неврологичен дефицит (3-6т по mRS), като тази тенденция е трайна за периода 2011-2013г.



\*p<0.001 спрямо същата година \*\*p<0.001 спрямо 2009г

**Фиг. 45** Степен на инвалидност при дехоспитализация и на третия месец при болните без ТЛ терапия

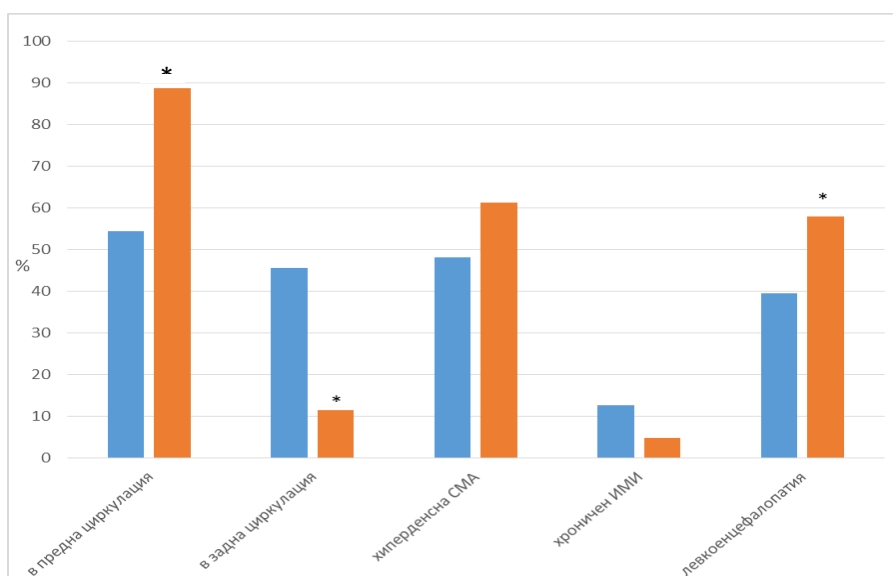
Значимо подобрене на степента на инвалидност на третия месец от началото на симптомите при болните с ТЛ се отчита и при двете подгрупи - без значим (0-2т по mRS) и значим неврологичен дефицит (3-6т по mRS), като тази тенденция е трайна за целия период 2009-2013г (фигура 46).



\* $p < 0.001$  спрямо същата година \*\* $p < 0.001$  спрямо 2009г

**Фиг. 46** Степен на инвалидност при дехоспитализация и на третия месец при болните без ТЛ терапия

Процентното разпределение спрямо съдовия басейн, оценен с нативна КТ на глава показва преобладаване на болните с локализация на инсульта в предна циркулация в групата с ТЛ (фигура 47).

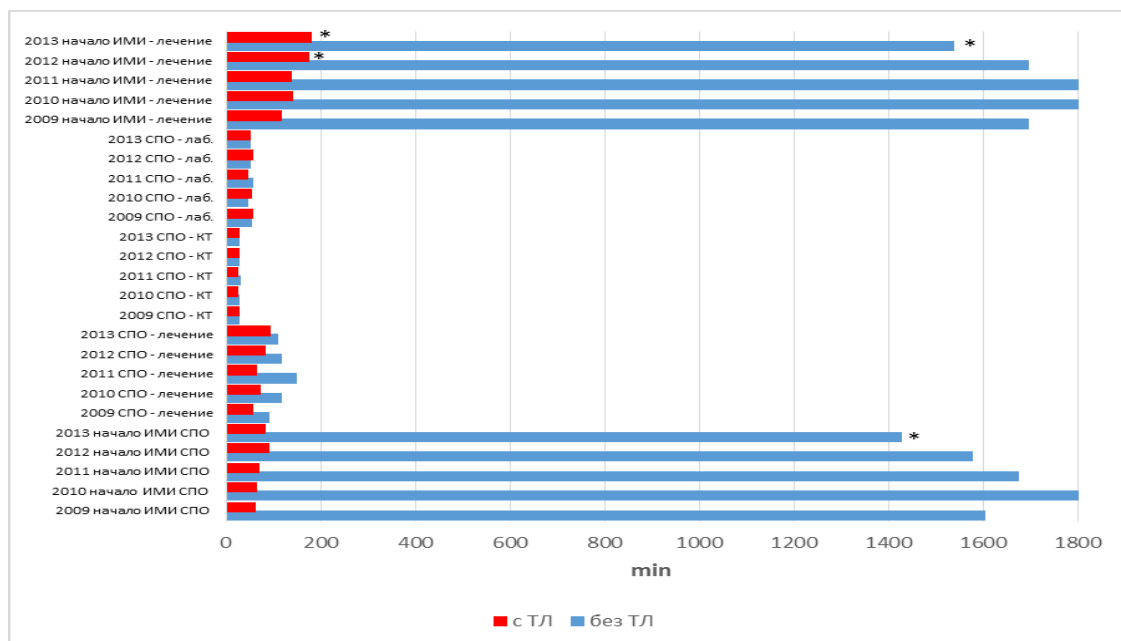


**Фиг. 47** Ишемични промени в съдовия басейн, оценени с нативна КТ на глава (\* $p < 0.001$ )



При тях значимо по-често се установява хиперденсна СМА и наличие на левкоенцефалопатия.

В групата с ТЛ се установява тенденция за увеличаване на времето от началото на инсулта до началото на лечението в сравнение с 2009г, което се свързва с увеличаване на терапевтичния прозорец за провеждане на интравенозна ТЛ от 3 часа на 4.5 часа (фигура 48).



**Фиг. 48** Времени параметри по изпълнение на стандартни процедури при ОИМИ (\* $p < 0.001$ )

Същевременно в групата без ТЛ е налице обратна тенденция – скъсяване на времето от началото на инцидента до хоспитализацията и началото на недиференцирано лечение. Това се асоциира с обучението на екипите на ЦСМП и СПО, на екипите на ОИЛНБ и ОЛОМИ за поведение при болни с ОИМИ.

На таблица 19 е показано сравнение по някои индикатори за качество при пациенти с ОИМИ с/без ТЛ в нашия център въз основа на анализ от проучването EIS.

**Табл. 19** Сравнителен анализ на някои индикатори за качество (анализирани в проучването EIS) при болни с /без ОИМИ в нашия център за 2009г и 2013г

Индикатор за качество	без ТЛ 2009г	без ТЛ 2013г	с ТЛ 2009г	с ТЛ 2013г	% отчитане по EIS
Тромболизи	-	-	1.4%	5.1%	60
Начало на ОИМИ - СПО	1604min	1430min	62.8 min	84.4min	38
Хоспитализирани до 3. час	1%	3%	39%	62%	40
Провеждане на КТ на глава	96%	95%	100%	100%	72
Ранна рехабилитация	12%	72%	42%	84%	50
Смъртност по време на хоспитализацията	24%	19.9%	22%	9.3%	90
Смъртност на 3. м	23%	22.3%	22.5%	23.7%	32
Степен на инвалидност при дехоспитализацията (mRS 3-6г)	84.3%	89%	77.2%	68%	30
Степен на инвалидност на 3. м(mRS 3-6г)	66.5%	50%	53.9%	44%	30

Настоящото проучване на набора индикатори за качество показва значително подобрене на индикаторите през 2013г в сравнение с 2009г, което ни дава основание същите да бъдат прилагани в алгоритъма за оценка на ефекта от лечението на ОИМИ.

## **4.4. Индикатори за по-добър функционален изход от лечението на острия исхемичен инсулт**

Обобщаването на собствения опит в диагностиката и лечението на пациентите с остър исхемичен инсулт цели да се потърсят значими индикатори за по-добър функционален изход от лечението на ОИМИ чрез анализ на някои клинични, невроизобразяващи и времеви показатели.

Работната хипотеза е проверена чрез сравняване на основни показатели като рискови фактори, степен на исхемични промени на проведената КТ на глава, степен на огнищен неврологичен дефицит, някои времеви интервали в т.ч. времето от началото на инсулта до началото на лечение при пациенти с ТЛ и при пациенти, при които не е проведено ТЛ лечение. Тези показатели са корелирани с функционалния изход от инсулта, оценяван посредством скалата на Rankin.

Европейска асоциация по инсулти (ESO) препоръчва непрекъснат контрол над рутинната употреба на тромболитично лечение при ОИМИ.

Пример за това е International Stroke Thrombolysis Register (SITS) създаден за контрол на безопасността и ефикасността на рутинната терапевтична употреба на rt-PA при остър исхемичен инсулт.

От 2009г в клиниката се провежда тромболитично лечение, а от 2011г. Втора неврологична клиника при Университетската болница за активно лечение "Света Марина" е регистрирана като център в регистъра SITS. Към момента участват 1134 центъра. От края на 2013 г. са включени още пет центъра от България, които предстои да бъдат анализирани. Центърът във Варна е сред първите в Европа по брой на 3-месечно проследени пациенти след ОИМИ.

Поради липса на национален регистър на пациентите с остър исхемичен инсулт и с цел анализиране на получените данни от проучването ни във връзка с оптимизиране на лечението, се налага обобщения анализ на данните в клиниката да бъде сравнен с базата данни от останалите центрове, включени в международния регистър SITS.

На таблица 20 са представени сравнителните резултати за изхода от лечението по време на болничния престой или на седмия ден от началото на лечението.

Като процентно съотношение степента на огнищен неврологичен дефицит, измерена посредством NIHSS скалата показва преобладаване на пациенти с по-тежък двигателен дефицит в нашия център, в сравнение с останалите центрове в регистъра.

**Табл 20** Резултати за изхода от лечението при пациенти с ТЛ по време на хоспитализацията

Клиничен изход NIHSS (24h)	Sveta Marina Varna (BGSVE) Вропа НК		Денни от международни центрове*	
	Средна (CI)	Медиана (IQR) (N)	Средна (CI)	Медиана (IQR) (N)
<b>NIHSS (24h)</b>	11.50 (10.25 - 12.76)	10.00 (5.00 - 16.00) (137)	8.41 (8.35 - 8.47)	6.00 (2.00 - 14.00) (73503)
<b>NIHSS (7d)</b>	Средна (CI)	Медиана (IQR) (N)	Средна (CI)	Медиана (IQR) (N)
<b>NIHSS (7d)</b>	10.00 (9.55 - 10.45)	7.00 (3.00 - 13.00) (1572)	6.35 (6.29 - 6.40)	3.00 (1.00 - 10.00) (66137)
<b>Изход (24h)</b>	% (CI)	n / N	% (CI)	n / N
<b>Много подобрен</b>	25.36 (18.84 - 33.22)	35 / 138	30.75 (30.43 - 31.07)	24702 / 80339
<b>Подобрен</b>	28.99 (22.07 - 37.04)	40 / 138	32.08 (31.75 - 32.40)	25769 / 80339
<b>Без промяна</b>	39.13 (31.39 - 47.46)	54 / 138	23.25 (22.96 - 23.54)	18679 / 80339
<b>Влошен</b>	1.45 (0.40 - 5.13)	2 / 138	8.82 (8.62 - 9.01)	7082 / 80339
<b>Много влошен</b>	4.35 (2.01 - 9.16)	6 / 138	4.01 (3.88 - 4.15)	3224 / 80339
<b>Смърт</b>	0.72 (0.13 - 3.99)	1 / 138	1.10 (1.03 - 1.17)	883 / 80339
<b>Изход (7d)</b>	% (CI)	n / N	% (CI)	n / N
<b>Много подобрен</b>	37.12 (29.35 - 45.62)	49 / 132	41.44 (41.09 - 41.78)	32009 / 77249
<b>Подобрен</b>	32.58 (25.17 - 40.96)	43 / 132	29.40 (29.08 - 29.72)	22713 / 77249
<b>Без промяна</b>	15.15 (10.03 - 22.25)	20 / 132	14.98 (14.73 - 15.23)	11569 / 77249
<b>Влошен</b>	3.79 (1.63 - 8.56)	5 / 132	4.91 (4.76 - 5.06)	3792 / 77249
<b>Много влошен</b>	4.55 (2.10 - 9.56)	6 / 132	2.73 (2.62 - 2.84)	2107 / 77249
<b>Смърт</b>	6.82 (3.63 - 12.45)	9 / 132	6.55 (6.38 - 6.73)	5059 / 77249

\* Данните са взети от международния регистър за лечение на инсулти SITS

По отношение на изхода от самото лечение при пациенти с ТЛ по време на хоспитализацията – данните от нашия център, сравнени с данните от останалите центрове в регистъра, показват най-голям процент пациенти с много добър или добър изход от лечението – около 70%.

Няма съществена разлика по отношение на резултатите сравнени с данните от останалите центрове. Сравнително еднакъв е и процента на влошените пациенти около 7%, както и регистрираните смъртни случаи по време на болничния престой – около 6.6% (таблица 20).

При постъпването огнищната неврологична симптоматика и при двете групи изследвани болни - с ТЛ и без ТЛ терапия е сравнително еднаква (средно 13т по скалата NIHSS). Проследяването на степента на функционална независимост при дехоспитализацията и на третия месец от инсульта показва значителни различия в двете групи. При дехоспитализацията значимо подобрене на степента на неврологичен дефицит се отчита в групата с ТЛ.

**Табл. 21** Резултати за изхода от лечението при пациенти на третия месец

Функционална независимост на 3. месец	Sveta Marina Varna (BGSVE)		Данни от международни центрове	
	Втора НК			
Болни с ТЛ	% (CI)	n / N	% (CI)	n / N
mRS между 0 до 2	51.69 (42.77 - 60.51)	61 / 118	56.01 (55.61 - 56.41)	32841 / 58636
mRS между 3 до 6	48.31 (39.49 - 57.23)	57 / 118	43.99 (43.59 - 44.39)	25795 / 58636
<b>Смъртност на 3-тия месец</b>				
починали	23.73 (16.96 - 32.16)	28 / 118	14.59 (14.31 - 14.87)	8716 / 59747
живи	76.27 (67.84 - 83.04)	90 / 118	85.41 (85.13 - 85.69)	51031 / 59747
<b>Болни без ТЛ терапия</b>				
mRS между 0 до 2	36.85 (34.26 - 39.52)	475 / 1289	54.44 (53.04 - 55.84)	2652 / 4871
mRS между 3 до 6	63.15 (60.48 - 65.74)	814 / 1289	45.56 (44.16 - 46.96)	2219 / 4871
<b>Смъртност на 3-тия месец</b>				
починали	22.33 (20.14 - 24.68)	288 / 1290	15.83 (14.84 - 16.87)	785 / 4959
живи	77.67 (75.32 - 79.86)	1002 / 1290	84.17 (83.13 - 85.16)	4174 / 4959

\* Данните са взети от международния регистър за лечение на инсулти SITS

Изхода от лечението на 90<sup>-тия</sup> ден от началото на инсулта при пациентите от двете групи (пациенти с ТЛ и без ТЛ терапия), показва незначителна разлика както в степента на функционална независимост, измерена с помощта на скалата на Rankin, така и по отношение на регистрираната смъртност в този тримесечен период (таблица 21).

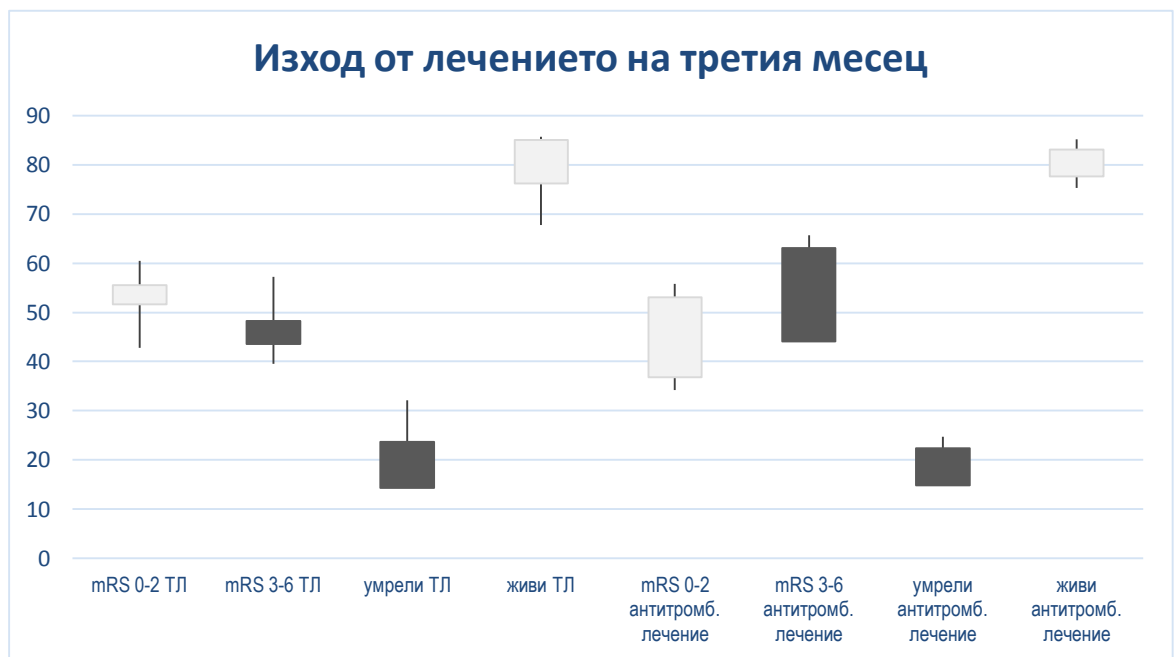
Липсата на съществени различия в изхода от заболяването на третия месец и при двете групи болни (с/без ТЛ), може да се обясни с мозъчната реорганизация.

Значими промени се наблюдават в смъртността. Докато при дехоспитализацията на пациенти с ТЛ тя е около 6.6% и е съизмерима с данните от останалите центрове в регистъра, на 3<sup>-тия</sup> месец се увеличава до около 24%, за разлика от смъртността в останалите центрове, която е около 14%.

Липсва точна информация за причините, довели до значително нарастване на смъртните случаи в наблюдавания тримесечен период. От една страна може да се обсъждат късни усложнения от инсулта или усложнения в резултат на инфекции, метаболитни нарушения, белодробна тромбемболия в резултат на залежаване и др., липса на заведения за долекуване, където да се продължи отпочнатата в клиниката рехабилитация, своевременно да се вземат мерки при настъпили промени в основни жизнени показатели. Липсата на достатъчно информираност и подготовка на близките на пациентите за обгрижване на тези болни също може да е причина за нарастване на смъртността.

При нашите пациенти без ТЛ терапия на третия месец над 60% от болните са със средна, средно тежка и тежка степен на инвалидност или смърт (mRS 3-6), в сравнение с пациентите в останалите центрове, където преобладаващия процент са с липса или лека степен на инвалидност (mRS 0-2).

На фигура 49 са представени сравнителните резултати от нашето проучване. Както при пациентите с тромболиза, така и при пациентите, при които не е проведено ТЛ лечение на третия месец от началото на инсульта не се наблюдава разлика в общата смъртност и степента на инвалидност, оценена чрез mRS.



**Фиг. 49** Изход от лечението на третия месец при пациентите с ТЛ и без ТЛ (с антитромбозно) лечение

Резултатите от проведеното проучване ни дават възможност да допуснем, че леталитетът от инсулт по време на хоспитализацията у нас не е значимо по-голям от този в други страни по света.

Основание за това ни дават и квалификацията на медицинския персонал, както и възприетите у нас международни критерии за лечение на инсултите.

#### **4.4.1. Оценка на факторите, повлияващи изхода от ИМИ.**

На таблица 22 са демонстрирани резултатите от множествената логистична регресия на факторите, повлияващи изхода от острия ИМИ.

Резултатите показват, че за изхода от лечението при пациенти с остър исхемичен инсулт най-голямо значение имат възрастта (1.92, 95% CI 1.17-3.61), огнищна неврологична симптоматика при постъпване, измерена с помощта на NIHSS скалата от 0 до 5т (3.18, 95% CI 2.07 - 4.06) и NIHSS над 19т (3.25, 95% CI 1.42 - 4.47), както и наличието на исхемични промени на проведената КТ на глава при постъпването, оценени по скалата ASPECTS от 0 до 2т (2.98, 95% CI 1.67 - 4.17) (таблица 22), които са сходни и за двете групи. Провеждането на тромболитичното лечение под 3 часа от началото на симптомите е свързано с по-добър функционален изход (2.15, 95% CI 1.66 - 2.93).

Проучването демонстрира необходимостта от ранна оценка на рисковите фактори, времето от началото на симптомите, промените на невроизобразяващото изследване при постъпването, включително данни за левкоенцефалопатия и степента на огнищен неврологичен дефицит при приемането, което спомага за оценка на изхода от заболяването.

Въз основа на проведения мултивариабилен логистичен регресионен анализ се разкри ролята на скалата ASPECTS като независим предиктор за лош функционален изход при ASPECTS 0-2т ( $p < 0.05$ ). Независим предиктор на добрия изход от исхемичния инсулт са младата възраст и наличието на лека неврологична симптоматика, оценена по скалата NIHSS от 0т до 5т ( $p < 0.05$ ). Възрастта над 70 години и тежкия огнищен неврологичен дефицит - NIHSS над 19т са неблагоприятен прогностичен белег за функционална независимост.



**Табл. 22** Множествена логистична регресия на факторите, повлияващи ОИМИ по отношение на функционалната независимост, оценена чрез mRS скалата

	без ТЛ			с ТЛ		
	OR	95% CI OR		OR	95% CI OR	
		от	до		от	до
пол - мъжки	0.50	0.17	0.90	0.67	0.55	0.82
възраст	<b>1.48*</b>	1.02	2.14	<b>1.92*</b>	1.17	3.61
Предсърдно мъждене	0.39	0.19	0.67	0.60	0.45	0.80
ASPECTS 0-2	<b>1.88*</b>	1.93	3.20	<b>2.98*</b>	1.67	4.17
3-5	0.30	0.21	1.06	1.12	0.43	1.24
7-9	<b>1.87*</b>	1.59	2.14	<b>2.98*</b>	1.98	5.32
Левкоенцефалопатия	0.42	0.62	1.00	0.95	0.55	1.25
<b>Време от началото до лечението</b>						
под 3 часа	0.84	0.48		<b>2.15*</b>	1.66	2.93
от 3 до 4.5 часа	0.57	0.26	1.23	1.06	0.95	1.28
<b>NIHSS при постъпването</b>						
0-5г	<b>2.37*</b>	1.67	3.10	<b>3.18*</b>	2.07	4.06
6-11г	0.84	0.15	1.11	1.22	1.04	1.44
12-18г	0.31	0.40	0.84	1.24	0.98	1.58
над 19 г	<b>2.46*</b>	1.88	3.08	<b>3.25*</b>	1.42	4.47

\*P< 0.05

По отношение на проведения мултивариационен логистичен регресионен модел за установяване на индикатори, свързани с поява на симптоматична интракраниална хеморагия от извършения анализ може да се заключи, че тежкия огнищен неврологичен дефицит NIHSS над 19т, времето над 3 часа, наличието на левкоенцефалопатия са индикатори за висок риск за поява на интракраниална хеморагия (таблица 23).

**Табл. 23** Множествена логистична регресия на факторите, повлияващи ОИМИ по отношение на поява на симптоматична интракраниална хеморагия

	OR	95% CI OR	
		от	до
пол - мъжки	0.34	0.25	0.60
възраст	1.18	0.40	1.31
Предсърдно мъждене	0.66	0.55	0.81
ASPECTS 0-2	1.04	0.96	1.13
3-5	0.79	0.86	1.19
7-9	0.64	0.48	0.85
Левкоенцефалопатия	<b>1.85*</b>	1.05	2.65
<b>Време от началото до лечението</b>			
под 3 часа	0.65	0.50	0.79
от 3 до 4.5 часа	<b>2.22*</b>	1.64	3.60
<b>NIHSS при постъпването</b>			
0-5т	0.74	0.59	0.94
6-11т	0.59	0.46	0.75
12-18т	0.63	0.48	0.83
над 19 т	<b>2.60*</b>	1.57	4.38

\*P < 0.05

Нашето проучване потвърждава резултатите от проведени до момента международни проучвания по отношение на настъпилите усложнения от лечението на острия исхемичен инсулт с интравенозна тромболиза, че предиктори за поява на интракраниална хеморагия са тежкия огнищен неврологичен дефицит – NIHSS над 22 т, времето над 3 часа от началото на симптомите до началото на лечението с интравенозен тромболитик, както и наличието на обширна исхемична зона на проведеното невроизобразяващо изследване. Въз основа на данните от проведения мултивариационен логистичен регресионен модел нашето проучване установи и ролята на левкоенцефалопатията като индикатор за висок риск за поява на интракраниална хеморагия (1.85, 95% CI 1.05 - 2.65).

## **5. Подходи за оптимизиране на медицинската помощ при пациенти с остър ИМИ**

Въз основа на цялостния задълбочен анализ на получените резултати, настоящият дисертационен труд допринася за оптимизиране на медицинската помощ при пациенти с остър исхемичен инсулт, предоставя методи за оценка и контрол, приложими в ежедневната медицинска практика, осигурява разпространението на научните резултати.

Оптимизирането на медицинската помощ при пациенти с ОИМИ изисква промени, които са основна идея на съвременната теория за повишаване на качеството. Качеството в здравеопазването не е нов термин. Изисквания в това отношение са заложили още в клетвата на Хипократ:

*„Лекарят трябва да обслужва нуждите на пациента и да не му вреди.“*

В наши дни оценката чрез **стандарти** е един от методите за оценка на качеството. Въз основа на опита на водещи здравни заведения и специалисти се съставят протоколи – образци за организационна диагностична или лечебна дейност. Те стават база за сравнение с конкретната дейност, чието качество е обект на оценка.

Разработените **локални стандарти** във вид най-често на протоколи за „добра клинична практика“ описват подробно технологичния процес на дадена медицинска дейност, при пълно съобразяване с конкретните условия за нейното извършване. Локалните стандарти не могат да противоречат на задължителните норми на националните стандарти.

Стандартите оперират с норми на две нива: норми със задължителен и норми с препоръчителен характер. Осигуреното изпълнение на *задължителните норми* квалифицира дадена медицинска дейност като такава и гарантира безопасността на пациентите; стремежът към покриване на изискванията на *препоръчителните норми осигурява по-високо качество* [Петрова Зл. и съавт, 2013]. **Разработените вътрешни протоколи** на базата на съществуващите стандарти и натрупания през годините собствен опит при лечението на ОИМИ с ТЛ, е доказателство за оптимизиране на лечението на пациентите с ОИМИ.

**Разработването на диагностично-лечебни алгоритми (протоколи)** дава изключително ценна информация за всички ключови ресурси, необходими за планирането на болничната дейност на различни нива. Практическите изпълнители на дейността – лекарите и другите медицински специалисти трябва да участват активно в планирането на здравната дейност, чрез непрекъснато подобряване на съществуващите алгоритми и разработване на нови протоколи за болничната помощ.

*Алгоритмите (протоколите) трябва да съдържат план за прилагане на предварително определени и разработени дейности, разписани във времева рамка с оптимална последователност, които се извършват при дадени състояния и заболявания. Този план за действие включва в себе си както стандартизирани и ресурсно осигурени елементи на диагностично-лечебния процес, така и конкретно посочени отговорности на специалистите и мястото им в процеса [Петрова Зл. и съавт., 2013].*

Най-ефективният път за подобряване на качеството на лечение на пациентите с остър исхемичен инсулт е въвеждане на **общ координиран (интегриран) подход и действие за намаляване нивото на факторите на риска, ранна диагностика, лечение и рехабилитация на заболелите.**

**Интегрираният подход** е интервенция, която е насочена едновременно към диагностика и лечение на рисковите фактори, ранна диагностика и своевременно съвременно лечение на острия исхемичен инсулт [Kessler C и съавт., 2011]. Интегрираният подход комбинира различни стратегии, включително развитие на политики, изграждане на капацитет, партньорство и информационна подкрепа на всички нива [Kjellstrom T и съавт., 2006; Kharti P и съавт., 2008; Minnesota stroke registry, 2014]. Прилага **комбинация на популационните и високо-рисковите стратегии**, които свързват различни компоненти на здравните системи, като промоция на здравето, обществено здравни услуги, първична медицинска помощ и болнична помощ. Включва междусекторни действия, които прилагат здравните политики, включително координирани действия, насочени към основните детерминанти на здравето.

**Острият инсулт е спешно състояние** [Krebes S и съавт., 2012]. Пациентите с остър инсулт по стандарт трябва да бъдат **лекувани в отделение за лечение на инсулти (Stroke Units)** [Koennecke H и съавт., 2011].

За комплицирани пациенти или пациенти, подходящи за **едноваскуларно лечение** са обособени **ведещи центрове за лечение на инсулт (Comprehensive stroke unit)**. Провеждането на КТ на глава по спешност при постъпването на пациента е важно за поставяне на диагнозата - исхемичен или хеморагичен инсулт [*Latchaw R и съавт., 2009*]. Тя трябва да се провежда възможно най-бързо при съмнение за инсулт. Неврологичния статус и жизнените показатели на пациентите с остър инсулт трябва да бъдат отчитани регулярно в острата фаза.

**Своевременната диагностика и лечение** на рисковите фактори стои в основата на лечение на острия инсулт [*Leifer D и съавт., 2011*]. **Интравенозното лечение с rtPA** при острия исхемичен инсулт трябва да се провежда в рамките на 4,5 часа от началото на симптомите в центрове с опит в лечението с тромболиза [*Kirmani J и съавт., 2012*].

При пациенти с остър инсулт е **необходимо незабавен транспорт до болница и хоспитализация**. Препоръчително е **хоспитализирането на пациентите в отделение за лечение на остри инсулти или в отделение за интензивно лечение на неврологичните заболявания**, където невролозите са с опит в лечението на острите инсулти [*Eissa A и съавт., 2012*]. Необходимо е наличието на мултидисциплинарен екип, включващ невролози, сестри с опит в лечението на инсулти, физиотерапевти и логопед. При по-голяма част от пациентите с остър исхемичен инсулт не се провежда **тромболитично лечение**, поради по-късен транспорт до болницата [*Molina C и съавт., 2011*].

С оглед **намаляване на времето от началото на хоспитализацията до началото на лечението** е необходимо *предварително информиране на екипа* от СПО от екипа на ЦСМП за транспорта на пациент с инсулт [*Camerlingo M и съавт., 2001*].

**Времето е най-важния фактор при лечението** на острия исхемичен инсулт [Lees K и съавт., 2010]. Необходима е бърза и правилна преценка на терапевтичните възможности въз основа на проведените по спешност клинични изследвания и наличните промени при невроизобразяващото изследване [Titianova E, 2010].

**Задължително е провеждане на оценка на огнищната неврологична симптоматика чрез скалата NIHSS** и при наличие на тежък неврологичен дефицит ( $\text{NIHSS} \geq 19$ ), съмнение за оклузия на ВСА или СМА в М1 сегмент, както и време над 4.5ч от началото на симптомите, обсъждане за провеждане на КТА/МРА или ДСА с оглед преценка за провеждане на ендovasкуларно лечение [Mishra N и съавт., 2010; Mokin M и съавт., 2014].

При липса на подобрение от проведената и.в. ТЛ (при оклузия на проксимална част на интракраниална артерия) е възможна и т.нар. „Bridging“ методика: след интравенозното аплициране на rtPA по протокол 0,9 mg/kg, се преминава към интраартериално приложение на тромболитика до 20ml. в специализирана лаборатория за ендovasкуларно лечение [Marler и съавт.. 1995, Hascke и съавт. 2004, Hascke и съавт. 2008, Lees и съавт. 2010; Mullen M и съавт., 2012].

На този етап поради малкия брой пациенти, при които е приложено **ендovasкуларно лечение в острия стадий на исхемичния инсулт** и липсата на рандомизирани проучвания, не съществува стандарт за подобен тип лечение [Machi P и съавт., 2012; Mendonca N и съавт., 2013; Menon B и съавт., 2012]. Всички проведени процедури са при ограничен брой пациенти със строги показания и публикувани като клинични проучвания [Chimowitz M и съавт., 2013].

Острия исхемичен инсулт трябва да се третира по спешност, както се третират миокардния инфаркт и белодробната тромбемболия [Sun C и съавт., 2014].

Успешното менажиране на пациента с остър исхемичен инсулт включва разпознаване на симптомите на инсулта; спешен транспорт до болница със своевременно информиране на екипа в СПО; бързо поставяне на точна диагноза въз основа на неврологичния статус, проведените по спешност КТ на глава и лабораторни изследвания [Walter S и съавт., 2011].

Необходимо е бързо вземане на решение за терапевтичния подход въз основа на съществуващите стандарти и изготвените вътрешни алгоритми [Eissa A и съавт., 2012].

**Борбата с възможните множество усложнения** при това заболяване трябва да започне възможно най-рано в хода на лечението [Beghi P и съавт., 2011; Venker C и съавт., 2010].

При малигнени инфаркти в територияна на М1 сегмента на СМА е необходимо провеждане при наличие на показания на декомпресивна хемикраниектомия, с оглед намаляване на смъртността [Danish S и съавт., 2009; Molina C и съавт., 2011].

Нарастването на процента проведени тромболизи е свързано с **непрекъснатото обучение на екипа, провеждащ този вид лечение** [Wardlaw J и съавт., 2012].

Необходимо е **обособяване на центрове за обучение и стандарти за обучение:** на населението, на персонала на ЦСМП, на екипите в отделението за лечение на инсулти, на екипите във водещите центрове по инсулти, на специалистите невроинтервенционалисти.

Необходимо е **увеличаване на ефективността на организацията на работа,** с оглед намаляване на времевите интервали до препоръчителните в съществуващите стандарти на АНА и ESO. След хоспитализиране на пациента в СПО е препоръчително до 10 минути да бъде прегледан от специалист невролог, провеждането на КТ на глава да се проведе до 25-тата минута от хоспитализацията.



В рамките на 60 минути от приемането е препоръчително по стандарт започване на лечението („Door-to-Needle“) [Asplund K и съавт., 2011].

Целта на лечението на пациентите с остър исхемичен инсулт е **ранното диагностициране и лечение** с оглед подобряване на здравето на населението и повишаване на качеството на живот чрез намаляване на преждевременната смъртност, заболяемост и инвалидизация [Wellwood I и съавт., 2011; Wiedmann S и съавт., 2012].

Необходимо е **изграждане на успешен модел за оптимизиране на медицинската помощ при пациентите с остър исхемичен инсулт**. Затвърждаване на постигнатите положителни промени и постигане на нови за намаляване на инвалидизацията и ограничаване на смъртността при болните [Leifner D и съавт., 2011].

**Разработване на интегриран мултидисциплинарен подход при диагностиката и лечението** на пациентите с остър исхемичен инсулт, при който водеща и **координираща роля има невролога** [Reeves M и съавт., 2010]. Необходимо е да бъдат реализирани дейности по промоция на здраве чрез намаляване на факторите на риска при всички възрастови групи, с използване на различни стратегии при създаване на система за координация между дейността на специалистите в доболничната и болничната помощ при обслужване на пациентите с остър инсулт [Patel M и съавт., 2011].

Необходима е работата им в екип, както и координиране дейността на лекарите от ЦСМП и екипите в СПО и на територията на неврологичната клиника с оглед бърза диагностика и своевременно започване на специфично лечение [Harbison F и съавт., 2003; Heuschmann P и съавт., 2012; Prazdnizkova V и съавт., 2013].

Изграждане на диалог и партньорство с всички заинтересовани страни, активно включване на професионални и неправителствени организации и сдружения, медии и др [Meretoja A и съавт., 2010].

**Удовлетвореността на пациентите** може да се счита като резултат от медицинските грижи. Чрез измерване на удовлетвореността на пациентите и техните нужди, целите на организацията се насочват адекватно, а осъществяваните дейности се оптимизират.

Настоящия дисертационен труд представлява проучване и оценка на лечението на пациентите с ОИМИ, хоспитализирани във Втора клиника по неврология, като анализът на резултатите проведен през годините предполага въвеждане на промени и оптимизиране на помощта при пациентите с ОИМИ.

Използване на научния подход, базиращ се на съвременни, научно доказани факти и концепции; **използване на съществуващото научно познание и собствения натрупан опит в областта на лечението на острия исхемичен инсулт**, развитието на нови изследвания в насока ендоваскуларно лечение на пациентите с остър исхемичен инсулт извън 4,5 часовия диапазон за лечение с интравенозна тромболиза [Park H и съавт., 2011], предоставяне на нови знания за практиката, оценка и контрол на резултатите чрез включване на данните в **национален регистър за лечение на инсульта** [Sacco S и съавт., 2013] - това са мерки за бъдещо развитие с цел оптимизиране на лечение на болните с ОИМИ.

Необходимо е продължаване на участието на екипа на Втора неврологична клиника при УМБАЛ „Св. Марина“ **в международното сътрудничество** като част от регистъра SITS за хармонизиране на дейността с различни международни инициативи в тази област; обмяна на опит, резултати, интервенционни модули, квалификация на кадри – лекари и медицински сестри, оценка на резултатите и др., като се уточни най-добрата политика и подходи за лечение на острия исхемичен инсулт.

**Мениджмънта на острия исхемичен инсулт** трябва да е основан на по-агресивна и активна стратегия за лечение. Разработените на базата на научни изследвания и съществуващи международни и национални стандарти вътрешни протоколи за диагностика и лечение на пациентите с остър исхемичен инсулт, трябва да съдържат добре документирани активности за бърза и прецизна диагностика, включваща неврологична оценка и провеждане на КТ на глава, своевременно лечение отговарящо на стандарта и непрекъснат мониторинг за превенция на усложнения, документирани чрез регистър [*Heuschmann Ри съавт., 2000; Heuschmann Ри съавт., 2010*]. Необходимо е и въвеждане в клиничната практика на ендоваскуларното лечение при остър исхемичен инсулт, както и увеличаване процента на тромболизираните пациенти.

Проблемът на **качеството в системата на здравеопазването** е особено актуален сега, когато здравните заведения са в постоянно нарастващи конкурентни взаимоотношения, във връзка с предлаганите здравни услуги, повишаващите се очаквания на пациентите и цялото общество за качеството на здравните услуги.

Поддържането на високо ниво на качество на здравните услуги може да бъде постигнато чрез **цялостно усъвършенстване на дейността във всички аспекти**, чрез внедряване на тотално управление и мониторинг на качеството. Повишаването на качеството има решаващо значение, както за подобряване здравето и качеството на живот на обществото, така и за осигуряване на ефективно развитие на здравните организации и повишаване на тяхната конкурентноспособност.

Въз основа на проведения анализ на литературните данни, както и въз основа на данните от представеното пет годишно проучване предлагаме **въвеждане на *Индикатори за качество на национално ниво***, свързани с оптимизиране на управлението на острия инсулт както следва:

- ✓ % болни с остър инсулт, лекувани в отделение за инсулти;
- ✓ Брой тромболизи годишно;
- ✓ Брой невроизобразяващи изследвания на мозъчни съдове в острия стадий;
- ✓ Средно време от постъпване в СПО до начало на лечението;
- ✓ Средно време от началото на симптомите до СПО;
- ✓ Средна продължителност на болничния престой;
- ✓ Изход от проведеното лечение (инвалидизация при дехоспитализацията);
- ✓ Изход от проведеното лечение (смъртност/ инвалидизация на 3<sup>тия</sup> месец);
- ✓ Болничен леталитет без/с регистрирано усложнение;
- ✓ Брой проведени обучения годишно (на пациенти и близки, на екип на ЦСМП, на персонал в клиниката).

## Заклучение

Настоящият дисертационен труд е **първото комплексно сравнително проучване** на промените в мозъчния паренхим, тежестта на неврологичния дефицит и някои основни времеви параметри по изпълнението на стандартни процедури при болни с ОИМИ.

Проучването потвърждава, че най-висок относителен дял за поява на ОИМИ имат пациентите над 60 годишна възраст в съчетание с РФ, сред които водещи са артериалната хипертония, предсърдното мъждене и захарния диабет.

Профилът на РФ показва, че в сравнение с мъжете жените са в по-напреднала възраст и страдат по-често от захарен диабет и предсърдно мъждене, докато при мъжете по-чести са хиперлипидемията и тютюнопушенето. Проспективното проучване показва, че съществува разлика между двете групи болни (с/без ТЛ). Макар двете изследвани групи да са сходни по възраст и пол, налице са вътрегрупови различия в зависимост от възрастовия диапазон: и в двете групи процентното съотношение на исхемичните инсулти е по-голямо при мъжете между 50-69 години, а при жените съответно между 70-89 години.

Приложеният метод за имерване на промените при проведената КТ на глава чрез скалата ASPECTS е лесен за изпълнение. В **рутинната практика попълването на ASPECTS скалата** отнема твърде малко време на изследващия, но категорично би помогнало за отдиференцирането на ранните прояви на исхемични промени в мозъчния паренхим при пациенти с остър исхемичен инсулт в територията на предна циркулация.

При болните с ТЛ преобладават ОИМИ, локализирани в каротидната система (басейна на предна циркуляция), което се асоциира със значимо по-често установяване на хиперденсен сигнал в басейна на СМА. При тези болни са налице съпътстващи промени в мозъчния паренхим, обусловени от преживяни мозъчни инциденти и/или наличие на левкоенцефалопатия.

Двете групи с/без ТЛ показват различия във видовата характеристика на ОИМИ. При болните с ТЛ преобладава криптогенният инсулт, докато процентното съотношение на тромботичните и кардиоемболичните инсулти е относително еднакво за двете групи.

Лонгитудиналното проучване на пациентите при хоспитализацията, дехоспитализацията и на третия месец установява значима разлика в тежестта на исхемичния мозъчен инсулт, оценяван по NIHSS и mRS между двете групи (с/без ТЛ). Болните с тромбоза са хоспитализирани с тежък неврологичен дефицит (средно NIHSS 13т), който при дехоспитализацията значително се подобрява при 53% от пациентите. Този ефект се запазва и на третия месец от проследяването, като е налице тенденция за допълнително подобряване в 6% от пациентите.

Болните без ТЛ се хоспитализират с по-тежък неврологичен дефицит (средно NIHSS 15т), като подобрене при дехоспитализацията се отчита едва при 38% от тях. В края на третия месец се установява значително подобрене, достигащо до 54% от болните. То може да се свърже с процесите на спонтанно възстановяване и мозъчна реорганизация след инсулт [Титянова Е, 2007].

Ранната смъртност при дехоспитализацията е значимо по-малка в групата с ТЛ (9%), докато при болни без ТЛ е 19%. Смъртността на третия месец от началото на болестта в проучването е относително еднаква и при двете групи, но данните не може да се интерпретират поради липса на точна информация за причините, довели до фаталния изход.

Цялостният и задълбочен анализ на резултатите от проучването върху лечението на ОИМИ показва, че интравенозната тромболиза намалява значимо ранната смъртност и тежестта на неврологичен дефицит при дехоспитализацията, но не се асоциира със значимо въздействие върху тези показатели на третия месец от проследяването в сравнение с болните на недиференцирано лечение.

Интравенозната тромболиза в нашето проучване се е провеждала по протокол на НЗОК (КП№2). За периода 2009-2011г времевия прозорец по протокол е до 3-тия час. След 2011г той е увеличен на 4.5 часа. Това определя тенденцията за увеличаване на времето от началото на ОИМИ до началото на лечението, в частност времето до хоспитализацията в СПО. В сравнение с 2009г се установява значимо увеличаване на процента хоспитализирани болни до 3 часа от началото на симптомите, при които е проведено ТЛ лечение (от 39% на 62%). Същата тенденция се наблюдава и при болните с недиференцирано лечение.

Независимо, че е налице тенденция за нарастване на броя на тромболизите за периода 2005-2013г в България, тяхната честота е едва 0.3% от нововъзникналите ОИМИ. Приблизително 30% от тромболизите са проведени в нашия център, като честотата за 2013г достига 5.1% [Титянова Е, 2015].

Основният проблем, свързан със заболяемостта от инсулти е нейното измерване и сравняване.

Включването на клиниката ни в международния регистър SITS даде възможност за провеждане на сравнителен анализ на резултатите от нашето проучване с тези на останалите центрове в регистъра.

Не се наблюдават съществени различия по отношение на ранната смъртност при дехоспитализацията между резултатите от нашия център и останалите центрове, включени в регистъра (съответно 6.82% към 6.55%). Не се намират и разлики по отношение на тежест на неврологичен дефицит при хоспитализацията и при дехоспитализацията на пациентите. Процентът на значително подобрените болни с ТЛ в клиниката при дехоспитализацията е 69%, като данните от останалите международни центрове сочат 70% подобрение.

Сходен резултат имаме и при пациентите, които се влошават по време на хоспитализацията съответно 8.2% от тромболизираните болни в нашия център към 7.3% от тромболизираните болни от SITS регистъра.

**Създаването на първия у нас регионален регистър на пациентите с инсулт** дава възможност за съизмеримост на патологията и различните етапи от менажирането на пациент с остър инсулт с други страни от ЕС.

Отсъствието на национален регистър на болните, претърпели тромболитично лечение, не ни дава възможност да анализираме в национален мащаб ефекта на терапията върху степента на функционална независимост.

Не се води и точна статистика на възникналите усложнения от лечението в различните центрове. Въвеждането на регистър с цел подобряване на клиничната практика може да съпостави различните центрове по отношение на брой преминали болни с остър инсулт, съпоставка на рисковия профил на пациентите по региони, съпоставка на времето до провеждане на тромболиза или друг вид лечение в т.ч и ендоваскуларно и съответно анализ на резултатите.



По отношение на рехабилитацията на болните след тяхното изписване липсват сведения за тяхната степен на инвалидност, ранна и късна преживяемост и относно процеса на ресоциализация. Не на последно място данните от регистъра биха послужили и за планиране и насочване на усилията за професионална подготовка на човешкия ресурс и обучение на населението чрез създаване на единна национална стратегия за нейното прилагане и контрол, която да залегне като държавна политика в здравеопазването при оптимално използване на възможностите на публично-частното партньорство.

В заключение, настоящият дисертационен труд обогатява научно-теоретичните и научно-приложните приноси в областта на острия исхемичен инсулт. Получените резултати (оригинални и потвърдителни) дават основание **да се създаде алгоритъм по отношение на организация на поведение** при пациентите с остър исхемичен инсулт, като допълнение към съществуващите стандарти за диагноза и лечение на инсултите.

Получените резултати дават основание **да се предложи създаване на национален регистър** на пациентите с инсулт с оглед анализиране на резултатите и оптимизиране на работата на болнична и доболнична помощ.

Анализът на резултатите от настоящото изследване води до **определяне и предлагане за въвеждане в клиничната практика на набор от индикатори за качество** с цел *оптимизиране на лечението на пациентите с ОИМИ.*

## ИЗВОДИ

1. Проучването потвърждава, че предиктори за добър изход от острия исхемичен мозъчен инсулт са по-младата възраст на болния, липсата на исхемични промени на проведеното невроизобразяващо изследване и наличието на лека огнищна неврологична симптоматика като изходно ниво, оценявана със скалата NIHSS 0-5т.
2. Нашите резултати показват, че в сравнение с 2009 година средното време от начало на симптомите до постъпване в СПО и започване на ТЛ нарастват, което е резултат от разширяване на терапевтичния прозорец за приложение на ТЛ до 4.5 часа. Въпреки удължаването на терапевтичния прозорец, процентът на интракраниални хеморагии остава непроменен - 6.6%.
3. Като индикатори за възникване на усложнение - интрацеребрален хематом от проведеното ТЛ лечение са наличието на левкоенцефалопатия на проведената КТ на глава при хоспитализацията, време над 3 часа от началото на симптомите и наличие на тежка неврологична симптоматика при приемането - NIHSS над 19т.

4. Проследяването на промените в степента на функционална независимост оценявана със скалата на Rankin при дехоспитализацията показва благоприятен изход от лечението при по-ранно започване на ТЛ и при пациенти с по-лек неврологичен дефицит, оценяван с NIHSS скалата.
5. Анализът на резултатите, свързани с изхода от лечението при пациенти с остър исхемичен инсулт показва, че рано проведената интравенозна тромболиза води до по-добър функционален изход в първите три месеца от началото на болестта. На третия месец от болестта се отчита изравняване на оценяваните показатели и в двете групи.
6. Въз основа на проведения комплексен анализ на получените резултати са определени набор от клинични индикатори за качество, включващи: процент проведени тромболизи; средно време от постъпване в СПО до начало на лечението; средна продължителност на болничния престой; смъртност/инвалидизация на 3тия месец; болничен леталитет).

## **ПРИНОСИ**

### **С НАУЧНО-ТЕОРЕТИЧЕН ХАРАКТЕР**

1. За първи път у нас е проведено комплексно сравнително проучване на клиничните, невроизобразяващите и времевите параметри по изпълнение на стандартни процедури при пациенти с остър исхемичен инсулт с/без тромболитично лечение.
  
2. Проучването върху изхода от лечението при пациенти с остър исхемичен инсулт показва, че рано проведената интравенозна тромболиза води до по-добър функционален изход в първите три месеца от началото на болестта. Изравняването на оценяваните показатели на третия месец от болестта подкрепя хипотезата за спонтанно възстановяване и мозъчна реорганизация.
  
3. Проучването подкрепя хипотезата, че е налице констелация от клинични, невроизобразяващи и времеви параметри, които независимо от вида на лечението определят функционалния изход при пациентите с остър исхемичен инсулт.

## **ПРИНОСИ**

### **С НАУЧНО-ПРИЛОЖЕН ХАРАКТЕР**

1. С голяма практическа стойност е създаването за първи път в България на локален регистър на болните с исхемичен мозъчен инсулт, лекувани във Втора клиника по нервни болести с ОИЛНБ и ОЛОМИ, УМБАЛ „Св. Марина“ – Варна с цел определяне на безопасност и ефикасност от провежданото лечение.
  
2. За първи път при лечението на ОИМИ е въведен набор от индикатори за качество с цел оптимизиране на управлението на острия исхемичен мозъчен инсулт.
  
3. Получените резултати дават основание да се създаде национален регистър на пациентите с остър инсулт с оглед задълбочен анализ на рисковия профил по места, начините на лечение, вида и честотата на усложненията с цел подобряване на качеството на живот на пациентите.

## ПУБЛИКАЦИИ

### във връзка с дисертационния труд

01/01 Титянова Е., Велчева И., **Андонова С.** Мозъчен инсулт в България: съвременни проблеми. *Невросонология и мозъчна хемодинамика*, 11, 2015: 7-13.

02/02 **Андонова С.** Safe implementation of treatments in stroke (SITS) – глобална мрежа на мозъчни инсулти. *Невросонология и мозъчна хемодинамика*, 11, 2015: 24-29.

03/03 **Андонова С.**, Калевска Е., Димитрова Цв., Петкова М., Аргирова В., Цветков Цв., Георгиева В. Интравенозна тромболиза при остър исхемичен инсулт – пет-годишен клиничен опит. *Невросонология и мозъчна хемодинамика*, 10, 2014: 33-37.

04/04 **Андонова С.**, Кирилова П., Калевска Е., Петкова М, Цветков Цв., Новакова М., Георгиев Т. Декомпресивна краниектомия при остър исхемичен инсулт – клиничен случай. *Невросонология и мозъчна хемодинамика*, 10, 2014: 33-37.

05/05 **Андонова С.**, Киров Ф., Минчев Д., Бъчваров Ч., Георгиева В., Бочева Д. Тромболитична терапия при остър исхемичен инсулт – пилотно проучване. Тромболитично лечение в България. *Невросонология и мозъчна хемодинамика*, 6, 2010:15-19.

06/06 Петкова Д., Иванов Кр., Хавезова Л., **Андонова С.**, Желева М., Радкова Д., Славова А. EFQM модел за мениджмънт и управление на качеството. Основни постановки. *Социална медицина*, 1, 2010: 25-28.

07/07 Петкова Д., Несторова В, **Андонова С.**, Банова Б. Синдром на обструктивна сънна апнея и церебрален кръвоток. *Торакална медицина*, 2, 2010: 40-44.

08/08 **Andonova S.**, Dimitrova Z., Kalevska E., Petkova M., Argirova V., Kirilova P., Zvetkov Z. Endovasculare treatment in acute ischemic stroke. *Scripta Scientifica Medica*, 46, 2014: 26-29.

09/09 **Andonova S.**, Dimitrova Z., Kalevska E., Petkova M., Argirova V., Kirilova P., Zvetkov Z., Novakova M., Georgiev R. One therapeutic challenge – acute stroke by occlusion on M1 portion of the MCA – case report. *Scripta Scientifica Medica*, 46, 2014: 7-11.

10/10 **Andonova S.**, Petkova D., Bocheva Y. Intima- media thickness of the carotid artery in OSAS patients. *New trends in Neurosonology and cerebral hemodynamics. Perspectives in medicine. Elsevier*, 2012: 160-163.

11/11 **Andonova S.**, Kirov F., Bachvarov Ch. The impact of recanalosation on ischemic stroke outcome: a clinical case presentation. *New trends in Neurosonology and cerebral hemodynamics. Perspectives in medicine. Elsevier*, 2012: 455-458.

12/12 **Andonova S.**, Kirov F., Bachvarov Ch.. Combined therapy in acute ischemic cerebral stroke – case report. *Scripta Scientifica Medica*, 42, 4, 2010: 223-227.

## НАУЧНИ СЪОБЩЕНИЯ

### ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

13/01 **Андонова С.** Поведение при остър исхемичен инсулт при пациенти с абсолютна аритмия, на лечение с антикоагуланти. *Българска неврология*, 15, 2014: 88 (Резюме).

14/02 Калевска Е., **Андонова С.**, Димитрова Цв., Петкова М., Аргирова В., Цветков Цв., Георгиева Д. Интравенозна тромболиза при остър исхемичен мозъчен инсулт – рисков профил на пациентите и изход от лечението. *Българска неврология*, 15, 2014: 105 (Резюме).

15/03 Георгиева Д., **Андонова С.**, Калевска Е. Честота и характеристика на епилептичните пристъпи в острия стадий на мозъчния инсулт. *Българска неврология*, 15, 2014: 131 (Резюме).

16/04 **Andonova S.**, Minchev D., Novakova M., Georgiev R. Changes in dopplersonography parameters of vertebral arteries and evoked potentials in patients with asymptomatic ischemic disturbances of cerebral circulation. In: Abstracts of the 16<sup>th</sup> Word neurosonology meeting of the WFN. *Neurosonology and cerebral hemodynamics*, 9, 2013: 111 (Abstract).

17/05 **Andonova S.**, Petkova D., Novakova M., Georgiev R.. Intima - media thickness of the carotid artery in obstructive sleep apnoe syndrome in patients with asymptomatic ischemic disturbances of cerebral circulation. In: Abstracts of the 16<sup>th</sup> Word neurosonology meeting of the WFN *Neurosonology and cerebral hemodynamics*. 9, 2013: 112 (Abstract).

18/06 **Andonova S.**, Kirov F., Petkova M., Kirilova P., Kalevska E., Argirova V., Zvetkov Zv., Novakova M., Georgiev R., Georgieva V. Thrombolytic therapy – results and problems. In: Abstracts of the 16<sup>th</sup> Word neurosonology meeting of the WFN *Neurosonology and cerebral hemodynamics*, 9, 2013: 127 (Abstract).

19/07 **Andonova S.** Ultrasound methods in the prevention of social important cardiovascular and cerebrovascular diseases. In: Abstracts of the international meeting “Ultrasound technologies challenges before young doctors”. *Neurosonology and cerebral hemodynamics*, 10, 2014: 57-59 (Abstract).

20/08 **Andonova S.**, Kirov F., Bachvarov Ch., Velinov V. Dissection of carotid artery – a case report. In: Abstracts of the 16<sup>th</sup> Word neurosonology meeting of the WFN *Neurosonology and cerebral hemodynamics*, 9, 2013: 109 (Abstract).



## КНИГОПИС

1. Велчева И, Янчева С, Титянова Е. Влияние на хемореологичните показатели и средното артериално налягане върху мозъчния кръвен ток при болни с транзиторни исхемични атаки и едностранни мозъчни инфаркти. *Българска неврология* **2**, 2002: 49-53.
2. Велчева И, Боева Д. Хемореологични промени при мозъчносъдова болест. *Мозъчносъдови заболявания*, **1**, 1993, 29-33.
3. Иванова Л. Функционални изследвания на мозъчната хемодинамика при болни с исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. *дисертационен труд*; 1990.
4. Консенсус на Българската асоциация по невросонография и мозъчна хемодинамика: Алгоритъм за ултразвукова диагностика и терапевтично поведение при каротидна патология. *Невросонография и мозъчна хемодинамика* **2**, 2008: 127-134.
5. Лесев М, Танева Н. Компютъртомографска диагностика на мозъчната атрофия. *Спешна неврорентгенология*, С: 1999г.
6. Минева П, Проучване на разпространението, динамиката и клиничната значимост на асимптомните каротисни стенози с дуплекс скениране. *дисертационен труд*; 2005.
7. Минева П. Скрининг и мониториране на асимптомните каротисни стенози султразвуково дуплекс скениране. *Мозъчносъдови заболявания* **1**, 2005: 9-13.
8. Манчев, И., Минева, П. Популационно епидемиологично проучване на хемодинамично значимите асимптомни каротисни стенози. *Мозъчносъдови заболявания*, **6**, 1998: 16-20.
9. Манчев, И., Минева, П. Множествени цереброваскуларни рискови фактори популационно епидемиологично проучване. *Мозъчносъдови заболявания*, **7**, 1999: 16-22.
10. Минчев Д, Прогноза на острите нарушения на мозъчното кръвообращение, *дисертационен труд* 2006.
11. Манчев И. Клинико епидемиологични проучвания при латентна недостатъчност на мозъчното кръвообращение и преходна недостатъчност на мозъчното кръвообращение. *дисертационен труд*; 1989.
12. Национален консенсус за профилактика, диагноза, лечение и рехабилитация на мозъчно съдовите заболявания, Правец, 2013.
13. Николова Г. Психологични проучвания при преходни исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение; *дисертационен труд*; 1992.
14. Петрова З, Чамов К, Гладилов Ст. Качеството в здравеопазването. Съвременни измерения и тенденции. *Хелт медиа груп*, София, 2008.
15. Петрова З, Генов Ст. Управление на здравната система. *Хелт медиа груп*, София, 2013.
16. Титянова Е. Диагностични възможности на невросонографията при исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. *дисертационен труд* 1990.
17. Титянова Е, Велчева И, Каракънева С, Димитров Н, Христова К, Дамянов П, Димова Р, Попов П, Рамшев К. Каротидна патология и рискови фактори за мозъчносъдова болест: клинични, невросонографни и ехокардиографски проучвания. *Невросонография и мозъчна хемодинамика*, **3**, 2007: 77-84.
18. Титянова Е. Индикатори за двустранно променен двигателен контрол на походката при хронична хемипареза след супратенториален мозъчен инсулт. *Дисертационен труд* 2007.

19. Титянова Е, Велчева И, Христова К, Дамянов П, Топалов Н, Матеев П. Каротиден кръвен ток и сърдечна функция при болни с транзиторни исхемични атаки и хронични едностранни мозъчни инфаркти: проучвания с цветно дуплекс скениране, компютърна томография и ехокардиография. *Българска Неврология*, **4**, 2004: 26-32.
20. Титянова Е. Доплерова сонография – диагностична стойност и клинично приложение в неврологията. Коти ЕООД, С., 2002.
21. Титянова Е, Велчева И, Дамянов П, Христова К, Димитрова В. Сонографна оценка на промените в каротидната съдова стена и асоциирания риск от мозъчносъдова болест. *Neurologia balcanica*; **8**, 2004: 23-27.
22. Хаджиев Д. Латентна и преходна недостатъчност на мозъчното кръвообращение. *Мед. и физк.*, 1976.
23. Хаджиев Д. Латентна недостатъчност на мозъчното кръвообращение Начални нарушения на мозъчното кръвообращение, С., *Мед. и физк.*, 1990: 64-84.
24. Хаджиев Д. Асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. *Мед. и физика*, 1995: 81-91.
25. Хаджиев Д. Първична и вторична профилактика на исхемичните инсулти, С, 2007.
26. Хаджиев Д, Манчев И, Минева П. Множествени цереброваскуларни рискови фактори – популационно епидемиологично проучване. *Мозъчносъдови заболявания* **7**, 1999: 16-22.
27. Хаджиев Д, Янчева Ст. Асимптомни исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение и Кавинтон. С, 2001.
28. Шотеков П, Захариев Т, Хаджидеков В, Петров В, Черникова С, Димитров И, Петров И, Стайков И, Петков Р. Патология на каротидната артерия. Ултразвукова диагноза и лечение. МИ”АРСО”, 2008.
29. Янчева Ст., Лехнер Х, Хаджиев Д. Невроизобразяващи методи. Цереброваскуларни рискови фактори. С., МИ „АРСО” 1998: 120-127.
30. Янчева Ст. Диагностична стойност на еднофотонна емисионна компютърна томография при исхемични нарушения на мозъчното кръвообращение. *дисертационен труд*; 1989.
31. Abilleira S, Ribera A, Sánchez E, Tresserras R, Gallofré M. The second stroke audit of catalonia shows improvements in many, but not all quality indicators. *Int J Stroke* **7**, 2012: 19–24.
32. Abilleira S, Gallofré M, Ribera A, Sánchez E, Tresserras R. Quality of in-hospital stroke care according to evidence-based performance measures: results from the first audit of stroke, Catalonia, Spain. *Stroke*. **40**, 2009: 1433–1438.
33. Adams HP, del Zoppo G; Alberts MJ. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: Aguideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Resaerch Interdisciplinary Working Groups.scientific statement from the StrokeCouncil of the American Stroke Association. *Stroke* **38**, 2007: 1655–1711.
34. Adams HP, Effron MB, Torner J et al.; AbESSTT-II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: (AbESTT-II). *Stroke* **39**, 2008: 87–99.
35. Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, Castillo J, Ford GA, Kaste M, Lees KR, Toni D, SITS investigators. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and

- outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke- International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR). *Stroke* **40**, 2009: 2442–2449.
36. Albers GW, Caplan LR, Easton JD, Fayad PB, Mohr JP, Saver JL, Sherman DG, TIA Working Group. Transient ischemic attack - proposal for a new definition. *N Engl J Med.* **347**, 2002: 1713–1716.
  37. Akins PT, Guppy KH. Sinking skin flaps, paradoxical herniation, and external brain tamponade: a review of decompressive craniectomy management. *Neurocrit Care* **9**, 2008: 269–276.
  38. Albers G, Bates V, Clark W, Bell R, Verro P, Hamilton S. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *J Am Med Assoc* **283**, 2000: 1145–1150.
  39. Alberts MJ, Latchaw RE, Selman WR. Brain Attack Coalition. Recommendations for comprehensive stroke centers: a consensus statement from the Brain Attack Coalition. *Stroke* **36**, 2005: 1597–1616.
  40. Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis* **27**, 2009: 502–508.
  41. Andonova S, Kirov F, Minchev D, Bachvarov Ch, Georgieva V, Bocheva D. Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Cerebral Stroke – a Pilot Study. Stroke with Thrombolysis in Bulgaria. *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* **6**, 2010: 15–19.
  42. Andrew D, Barreto C. Intravenous Thrombolytics for Ischemic Stroke. *Neurotherapeutics.* **8**(3), 2011: 388-399.
  43. Arac A, Blanchard V, Lee M, Steinberg GK. Assessment of outcome following decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction in patients older than 60 years of age. *Neurosurg Focus* **26**, 2009: E3 1–6.
  44. Arnaout OM, Aoun SG, Batjer HH, Bendok BR. Decompressive hemicraniectomy after malignant middle cerebral artery infarction: rationale and controversies. *Neurosurg Focus* **30**, 2011: E18 1–5.
  45. Asplund K, Hulter Åsberg K, Appelros P, Bjarne D, Eriksson M, Johansson A. The Riks-Stroke story: building a sustainable national register for quality assessment of stroke care. *Int J Stroke.* **6**, 2011: 99–108.
  46. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study group: Silent cerebral infarction in the Asymptomatic Carotid atherosclerosis study /ACAS/ *Stroke*, **22**, 1991: 147.
  47. Awad I, Spetzler R, Hodak J. Incidental subcortical lesions identified on magnetic resonance imaging in the elderly. I. Correlation with age and cerebrovascular risk factors. *Stroke*, **17**, 1986: 1084-1089.
  48. Audebert H, Kukla C, Vatankeh B et al. Comparison of tissue plasminogen activator administration management between Telestroke Network hospitals and academic stroke centers: the Telemedical Pilot Project for Integrative Stroke Care in Bavaria. *Stroke* **37**, 2006: 1822–1827.
  49. Baert A L, Sartor K, Medical radiology, Diagnostic imaging, *Springer*, 2005.
  50. Balwinder S, Ajay P, Larry P, Manoj M. Endovascular Therapy for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clinic Proceedings*, **88**, 2013, 10: 1056-1065.
  51. Barber P, Zhang J, Demchuk A, Hill M, Buchan A. Why are stroke patients excluded from TPA therapy?: an analysis of patient eligibility. *Neurology* **56**, 2001: 1015–1020.

52. Bambauer K.Z., S.C. Johnston, D.E. Bambauer, J.A. Zivin. Reasons why few patients with acute stroke receive tissue plasminogen activator. *Arch Neurol*, **63**, 2006, 5: 661–664.
53. Bansal S, Kiranpal S, Sangha KS, Pooja Khatri P. Drug Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Am J Cardiovasc Drugs*. **13**, 2013: 1-13.
54. Barber P.A., J. Zhang, A.M. Demchuk, M.D. Hill, A.M. Buchan. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*, **56**, 2001, 8: 1015–1020.
55. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of aquantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* **355**, 2000: 1670-1674.
56. Beghi E, D'Alessandro R, Beretta S. Epistroke Group. Incidence and predictors of acute symptomatic seizures after stroke. *Neurology* **77**, 2011: 1785–1793.
57. Brandt T, von Kummer R, Müller Küppers M. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* **27**, 1996: 875–881.
58. Broderick J, Brott T, Barsan W. Blood pressure during the first minutes of focal cerebral ischemia. *Ann Emerg Med* **22**, 1993: 1438–1443. Brott T, Fieschi C, Hacke W. General therapy of acute ischemic stroke. *Neurocritical Care*. Heidelberg: Springer; 1994: 553–577.
59. Barkhof F, Scheltens P. Imaging of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis*, **13**, 2002,[Suppl 2]: 21-30.
60. Blackham K.A., Meyers P.M., Abruzzo T.A., Albuquerque F.C., Fiorella D., Fraser J., Frei D.. Endovascular Therapy of Acute Ischemic Stroke. *J NeuroIntervent Surg*, **4**, 2012; 2: 87-93.
61. Bogousslavsky J, Regli F, Uske A. Leukoencephalopathy with ischemic stroke. *Stroke* , **18** , 1987: 896-899.
62. Boon A, Lodder J, Heuts-van Raak L. Silent brain infarcts in 755 consecutive patients with a first-ever supratentorial ischemic stroke: relationship with indexstroke subtype, vascular risk factors, and mortality. *Stroke*, **25**, 1994: 2384-2390.
63. Bounds JV, Wiebers DO, Whisnant JP; Mechanism and timing of deaths from cerebral infarction. *Stroke* **12**, 1981: 474–477.
64. Broderick J.P. Endovascular therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*, **40** ,2009, 7: 103–106.
65. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD. Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. **368**, 2013: 893–903.
66. Breteler MMB, Van Swieten JC, Bots MI. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam study. *Neurology* , **44** , 1994: 1246-1252.
67. Broderick J.P., Y.Y. Palesch , A.M. Demchuk. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. **368**, 2013, 10: 893–903.
68. Brooks WM , Wesley MH, Kodituwakku PW. 1HmMRSI differentiates white matter hyperintensities in subcortical arteriosclerotic encephalopathy from those in normal elderly. *Stroke*, **28**, 1997: 1940-1943.

69. Broussalis E, E. Trinkka, W. Hitzl, A. Wallner, V. Chroust, M. Killer-Oberpfalzer. Comparison of stent-retriever devices versus the Merci retriever for endovascular treatment of acute stroke. *Am J Neuroradiol.*, **34**, 2013, 2: 366–372.
70. Bousser MG, Ferro JM. Cerebral venous thrombosis: an update. *Lancet Neurol* **6** 2007: 162–170.
71. Brandt T, Knauth M, Wildermuth S. CT angiography and Doppler sonography for emergency assessment in acute basilar artery ischemia. *Stroke* **30**, 1999: 606–612.
72. Brown WR, Moody DM, Thore CR, Challa VR. Apoptosis in leukoaraiosis. *Am J Neuroradiol.*, **21**, 2000: 79-82.
73. Busse O, Darius H. Indikationen zur Echokardiographie beim ischämischen zerebralen Insult. *Nervenarzt* **73**, 2002: 792–795.
74. Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ. One-year outcome after decompressive surgery for nondominant hemispheric infarction. *Neurosurg* **40**, 1997: 1168–1176.
75. Camerlingo M, Casto L, Corsari B. Experience with a questionnaire administered by emergency medical service for pre-hospital identification of patients with acute stroke. *Neurol Sci* **22**, 2001: 357–361.
76. Capes SE, Hunt D, Malmberg K. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* **32**, 2001: 2426–2432.
77. Carlberg B, Asplund K, Hagg E. Factors influencing admission blood pressure levels in patients with acute stroke. *Stroke* **22**, 1991: 527–530.
78. Castaño C, Dorado L, Guerrero C, Millán M, Gomis M, Perez de la Ossa N. Mechanical thrombectomy with the solitaire AB device in large artery occlusions of the anterior circulation: a pilot study. *Stroke* **41**, 2010: 1836–4010.
79. Castro-Afonso L, Abud T, Pontes-Neto O, Monsignore L, Nakiri G, Cougo-Pinto P. Mechanical thrombectomy with solitaire stent retrieval for acute ischemic stroke in a Brazilian population. *Clinics* **17**, 2012: 1379–1386.
80. Chamorro A, Horcajada JP, Obach V. The Early Systemic Prophylaxis of Infection after Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke* **36**, 2005: 1495–1500.
81. CLOTS Trials Collaboration, Dennis M, Sandercock PAG, Reid J. Effectiveness of thigh-length graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* **373**, 2009: 1958–1965.
82. Ciccone A, Valvassori L, Nichelatti M, Sgoifo A, Ponzio M, Sterzi R. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.*, **368**, 2013, 10: 904-913.
83. Ciccone A. Consent to thrombolysis in acute ischaemic stroke: from trial to practice. *Lancet Neurology*; **2**, 2003: 375–378.
84. Chang V, Hartzfeld P, Langlois M, Mahmood A, Seyfried D. Outcomes of cranial repair after craniectomy. *J Neurosurg* **112**, 2010: 1120–1124.
85. Chalela JA, Kidwell CS, Nentwich LM. MRI and computed tomography in emergency assessment of patients with suspected acute stroke: a prospective comparison. *Lancet* **369**, 2007: 293–298.
86. Chimowitz M.I. Endovascular treatment for acute ischemic stroke—still unproven. *N Engl J Med.*, **368**, 2013,10: 952–955.
87. Chong JY, Sacco RL. Risk factors for stroke, assessing risk, and the mass and high-risk approaches for stroke prevention. *Stroke Prevention. Continuum. Life long learning in neurology. American Academy of Neurology*, **11**, 2005: 18-46.
88. Clark WM, Wissman S, Albers G. Intravenous rt-PA for acute ischemic stroke beyond 3-hours. (ATLANTIS). *JAMA* **282**, 1999: 2019-2016.
89. Classification of Cerebrovascular disease III, *Stroke*, **21**, 1990, 4: 637-676.

90. Cohen JE, Gomori JM, Leker RR, Eichel R, Arkadir D, Itshayek E. Preliminary experience with the use of self-expanding stent as a thrombectomy device in ischemic stroke. *Neurol Res* **33**, 2011: 214–910.
91. Cohen JE, Gomori JM, Leker RR, Moscovici S, Ramirez-deNoriega F, Itshayek E.. Recanalization with stent-based mechanical thrombectomy in anterior circulation major ischemic stroke. *J Clin Neurosci* **19**, 2012: 39–43.
92. Costalat V, Machi P, Lobotesis K, Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C. Rescue, combined, and stand-alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the solitaire device: a prospective 50-patient single-center study: timing, safety, and efficacy. *Stroke* **42**, 2011: 1929–1935.
93. Coutts SB, Demchuk AM, Barber PA, Hu WY, Simon JE, Buchan AM, Hill MD. VISION Study Group. Interobserver variation of ASPECTS in real time. *Stroke* **35**(5), 2004: e103-105.
94. Coutts SB, Lev MH, Eliasziw M, Roccatagliata L, Hill MD, Schwamm LH, Pexman JH, Koroshetz WJ, Hudon ME, Buchan AM, Gonzalez RG, Demchuk AM. ASPECTS on CTA source images versus unenhanced CT: added value in predicting final infarct extent and clinical outcome. *Stroke*. **35**(11), 2004: 2472- 2476.
95. Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D, Levine SR, Demchuk A, Messe SR. SAINT Investigators. Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: Pooled analysis of placebo data from Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II Trials. *Stroke*. **40**, 2009: 3067–3072.
96. Danish SF, Barone D, Lega BC, Stein SC. Quality of life after hemicraniectomy for traumatic brain injury in adults. A review of the literature. *Neurosurg Focus* **26**, 2009: E2 1–5.
97. Davalos A, Toni D, Iweins F. Neurological deterioration in acute ischemic stroke: potential predictors and associated factors in the European cooperative acute stroke study (ECASS) I. *Stroke* **30**, 1999: 2631–2636.
98. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, Levi C, Butcher KS, Peeters A. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* **7** ,2008: 299–309.
99. de Lucas EM, Sánchez E, Gutiérrez A, Mandly AG, Ruiz E, Flórez AF. CT protocol for acute stroke: Tips and tricks for general radiologists. *R adiographics*. **28**, 2008: 1673–1687.
100. Demchuk AM, Coutts SB. Alberta Stroke Program Early CT Score in acute stroke triage. *Neuroimaging Clin N Am*. **15**(2), 2005: 409-419.
101. Demchuk AM, Hill MD, Barber PA, Silver B, Patel SC, Levine SR; NINDS rtPA Stroke Study Group, NIH. Importance of early ischemic computed tomography changes using ASPECTS in NINDS rtPA Stroke Study. *Stroke*. **36**(10), 2005: 2110-2115.
102. Demchuk AM, Menon B, Goyal M. Imaging-based selection in acute ischemic stroke trials – a quest for imaging sweet spots. *Ann N Y Acad Sci* **1**, 2012: 1263-1268.
103. Dennis MS, Lewis SC, Warlow C. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* **365**, 2005: 764–772.

104. De Silva DA, Churilov L, Olivot J-M, Christensen S, Lansberg MG, Mlynash M, et al. Greater effect of stroke thrombolysis in the presence of arterial obstruction. *Ann Neurol* **70**, 2011: 601–605.
105. Dharmasaroja PA, Dharmasaroja P, Muengtaweepongsa S. Outcomes of Thai patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis. *J Neurol Sci*. **300**, 2011:74–77.
106. Dharmasaroja PA, Muengtaweepongsa S, Pattaraarchachai J, Dharmasaroja P. Intracerebral hemorrhage following intravenous thrombolysis in Thai patients with acute ischemic stroke. *J Clin Neurosci* **19**, 2012: 799–803.
107. Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT trial. *Stroke* **37**, 2006: 139–144.
108. Dirks M, Niessen LW, van Wijngaarden JDH et al. Promoting thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* **42**, 2011: 1325–1330.
109. Doerfler A, Forsting M, Reith W, Staff C, Heiland S, SchaËbitz WR, von Kummer R, Hacke W, Sartor K. Decompressive craniectomy in a rat model of “malignant” cerebral hemispherical stroke: experimental support for an aggressive therapeutic approach. *J Neurosurg* **85**, 1996: 853–859.
110. Domınguez RO, Marschoff ER, Serra JA. Stroke vs. chronic progressive cerebrovascular disease: a magnetic resonance imaging study of symptomatic outpatients. *J Neurol Sci* , **203/204** , 2002: 67-71.
111. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, Demchuk AM, Kent DM, Wunderlich O, von Kummer R. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke*. **37**(4), 2006: 973-978.
112. Eames PJ, Blake MJ, Dawson SL. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **72**, 2002: 467–472.
113. Easton JD, Saver JL, Albers GW. American Heart Association, American Stroke Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular Nursing, Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke* **40**, 2009: 2276–2293.
114. Eckert B, Koch C, Thomalla G. Aggressive therapy with intravenous abciximab and intra-arterial rtPA and additional PTA/stenting improves clinical outcome in acute vertebrobasilar occlusion: combined local fibrinolysis and intravenous abciximab in acute vertebrobasilar stroke treatment (FAST): results of a multicenter study. *Stroke* **36**, 2005: 1160–1165.
115. Eissa A, Krass I, Bajorek B. Optimizing the management of acute ischaemic stroke: a review of the utilization of intravenous recombinant tissue plasminogen activator (tPA). *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. **37**, 2012: 620–629.

116. Eissa A, Krass I, Bajorek B. Barriers to the utilization of thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* **23**, 2012: 211-221.
117. Engelhorn T, Doerfler A, Kastrup A. Decompressive craniectomy, reperfusion, or a combination for early treatment of acute “malignant” cerebral hemispheric stroke in rats? Potential mechanisms studied by MRI. *Stroke* **30**, 1999: 1456–1463.
118. European Stroke Organisation. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Stroke* **33**, 2002: 2850-2857.
119. Eriksson M, Norrving B, Terént A, Stegmayr B. Functional outcome 3 months after stroke predicts long-term survival. *Cerebrovasc Dis.* **25**, 2008: 423–429.
120. ESH Guidelines. *J Hypertens*, **21**, 2003: 1011-1053; *JNC 7. JAMA* , **289**, 2003: 2560-2572.
121. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Payer F, Schmidt R, Kleinert G, Radner H, Lechner H. The morphologic correlate of incidental punctate white matter hyperintensities on MR images. *AJNR Am J Neuroradiol*, **12**, 1991: 915–921.
122. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis* **25**, 2008: 457–507.
123. Fazekas F, Kleinert R, Offenbacher H, Schmidt R, Kleinert G, Payer F, Radner H, Lechner H. Pathologic correlates of incidental MRI white matter signal hyperintensities. *Neurology* , **43**,1993: 1683–1689.
124. Fazekas F, Schmidt R, Scheltens P. Pathophysiologic mechanisms in the development of age-related white matter changes of the brain. *Dement Geriatr Cogn Disord* . **9**, 1998 ,(Suppl 1): 2–5.
125. Fazekas F, Kleinert R, Schmidt R . The neuropathology of white matter changes in normal aging. In: Fazekas F, Schmidt R, Alavi A. Neuroimaging of normal aging and uncommon causes of dementia. Current issues in neurodegenerative disorders. *ICG Publications, Dordrecht*, 1998: 27–46.
126. Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, Willeit J, Matošević B. For the Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Stroke Thrombolysis: Having More Time Translates Into Delayed Therapy. *Stroke* **41**, 2010: 2-5.
127. Foerch C, Lang JM., Krause J, Raabe A, Sitzer M, Seifert V, Steinmetz H, Kessler KR. Functional impairment, disability, and quality of life outcome after decompressive hemicra- niectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurosurg* **101**, 2004: 248–254.
128. FOOD Trial Collaboration. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial. *Stroke* **34**, 2003: 1450–1456.
129. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* **35**, 2004: 502–506.
130. Fiebach JB, Schellinger PD, Gass A. Kompetenznetzwerk Schlaganfall B5. Stroke magnetic resonance imaging is accurate in hyperacute intracerebral hemorrhage: a multicenter study on the validity of stroke imaging. *Stroke* **35**, 2004: 502–506.
131. Fischer U, Arnold M, Nedeltchev K, Brekenfeld C, Ballinari P, Remonda L. NIHSS score and arteriographic findings in acute ischemic stroke. *Stroke*. **36**, 2005: 2121–2125.



132. Förster A, Griebel M, Wolf ME. How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis? *J Neurol* **259**, 2012: 1347–1393.
133. Furlan A, Higashida R, Wechsler L. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *J Am Med Ass* **282**, 1999: 2003–2011.
134. Forsting M, Reith W, Schaebitz WR. Decompressive craniectomy for cerebral infarction: an experimental study in rats. *Stroke* **26**, 1995: 259-264.
135. Frank JJ, Krieger D, Chyatte D. Hemicraniectomy and durotomy upon deterioration from massive hemispheric infarction: a proposed multicenter, prospective, randomized study. *Stroke* **30**, 1999: 243.
136. Frank B, Grotta J, Alexandrov A. Thrombolysis in Stroke Despite Contraindications or Warnings? *Stroke*; **44**, 2013: 727-733.
137. Giles MF, Albers GW, Amarenco P. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: a multicenter study. *Neurology* **77**, 2011: 1222–1228.
138. Gregoire SM, Charidimou A, Gadapa N. Acute ischaemic brain lesions in intracerebral haemorrhage: Multicentre cross-sectional magnetic resonance imaging study. *Brain* **134**, 2011: 2376–2386.
139. Gupta R, Connolly ES, Mayer S. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie systematic review. *Stroke* **35**, 2004: 539–543.
140. Goldstein, L. B.,” Primary prevention of ischemic stroke. *Stroke*, **37**, 2006: 1583-1633.
141. Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, Henson RN, Friston KJ, Frackowiak RS. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, **14**, 2001:21–36.
142. Grube MM, Dohle C, Djouchadaret D. Evidence-based quality indicators for stroke rehabilitation. *Stroke* **43**, 2012: 142–146.
143. Grube MM, Koennecke HC, Walter G. Association between socioeconomic status and functional impairment 3 months after ischemic stroke: the Berlin Stroke Register. *Stroke* **43**, 2012: 3325–3330.
144. Gupta R, Connolly ES, Mayer S, Elkind MS. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke* **35**, 2004: 539–543.
145. Hachinski V, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol*, **44**,1987: 21-23.
146. Hacke W, Schwab S, Horn M, Spranger M, De Georgia M, von Kummer R. Malignant middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol* **53**, 1996: 309–315.
147. Hacke W, Zeumer H., Ferbert A., Brückmann H., del Zoppo G.J.. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* ,**19**, 1988,10: 1216–1222.
148. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E.. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* , **359**, 2008, 13: 1317–1329.
149. Hacke W. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (ECASSI). *JAMA* **274**, 1995: 1017-1025.
150. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, von Kummer R, Davalos A, Meier D. Randomiseddouble-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. **352**, 1998: 1245–1251.

151. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* **363**, 2004: 768–774.
152. Hacke W, Donnan G, Fieschi C. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet* **363**, 2004: 768–774.
153. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **359**, 2008: 1317–1329.
154. Hajat C, Hajat S, Sharma P. Effects of poststroke pyrexia on stroke outcome : a meta-analysis of studies in patients. *Stroke* **31**, 2000: 410–414.
155. Harbison J, Hossain O, Jenkinson D. Diagnostic accuracy of stroke referrals from primary care, emergency room physicians, and ambulance staff using the face arm speech test. *Stroke* **34**, 2003: 71–76.
156. Harraf F, Sharma AK, Brown MM. A multicentre observational study of presentation and early assessment of acute stroke. *Br Med J* **325**, 2002: 17–22.
157. Helenius J, Soenne L, Salonen O. Leukoaraiosis, ischemic stroke, and normal white matter on diffusionweighted MRI. *Stroke* , **33**, 2002: 45-50.
158. Henon J, Godefroy O, Lucas Ch. Risk factors of leuko-araiosis in stroke patients. *Acta Neurol Scand*, **94**, 1996:137- 144.
159. Heros RC. Surgical treatment of cerebellar infarction. *Stroke* **23**, 1992: 937–938.
160. Heuschmann PU, Busse O, Wagner M. Frequency and care of stroke in Germany. *Akt Neurologie* **37**, 2010: 333–340.
161. Heuschmann PU, Wiedmann S, Wellwood I. Three-month stroke outcome: The European Registers of Stroke (EROS) Investigators. *Neurology* **76**, 2010: 159–165.
162. Heuschmann PU, Kolominsky Rabas PL, Kugler C. Qualitätssicherung in der Schlaganfall-Behandlung: das Basismodul der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Schlaganfall-Register (ADSR). *Gesundheitswesen* **62**, 2000: 547–552.
163. Heuschmann PU, Biegler MK, Busse O. Development and implementation of evidence-based indicators for measuring quality of acute stroke care: the Quality Indicator Board of the German Stroke Registers Study Group (ADSR). *Stroke* **37**, 2006: 2573–2578.
164. Heuschmann PU, Kolominsky-Rabas PL, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Janzen RWC. Predictors of in-hospital mortality and attributable risks of death after ischemic stroke: the German Stroke Registers Study Group. *Arch Intern Med*. **164**, 2004: 1761–1768.
165. Heuschmann PU, Berger K, Misselwitz B, Hermanek P, Leffmann C, Adelmann M. Frequency of Thrombolytic Therapy in Patients With Acute Ischemic Stroke and the Risk of In-Hospital Mortality. The German Stroke Registers Study Group. *Stroke*. **34**, 2003: 1106–1113.
166. Higashida RT, Furlan AJ, Roberts H, Tomsick T, Connors B, Barr J. Technology assessment committee of the american society of interventional and therapeutic neuroradiology; technology assessment committee of the society of interventional radiology. trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* **34**, 2003: e109–137.
167. Hijdra A, Verbeeten B Jr. Leukoaraiosis and ventricular enlargement in patients with ischemic stroke. *Stroke* , **22**, 1991: 447-450.
168. Hijdra A, Verbeeten B Jr, Verhulst JAPM. Relationship of leuko-araiosis to lesion type in stroke patients. *Stroke* , **21**, 1990: 890-894.

169. Hill M, Buchan A. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES). *CMAJ* **172**, 2005: 1307–1312.
170. Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA, Palesch YY, Broderick JP. Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy. *AJNR Am J Neuroradiol.* **27**(8), 2006: 1612-1616.
171. Hill MD, Rowley HA, Adler F, Eliasziw M, Furlan A, Higashida RT, Wechsler LR, Roberts HC, Dillon WP, Fischbein NJ, Firszt CM, Schulz GA, Buchan AM. PROACT-II Investigators. Selection of acute ischemic stroke patients for intra-arterial thrombolysis with pro-urokinase by using ASPECTS. *Stroke.* **34**(8), 2003: 1925-1931.
172. Hofmeijer J, Kappelle LJ, Algra A, Amelink GJ, van Gijn J, van der Worp HB. Surgical decompression for space-occupying cerebral infarction (the Hemicraniectomy After Middle Cerebral Artery infarction with Life-threatening Edema Trial [HAMLET]): a multicentre, open, randomised trial. *Lancet Neurol* **8**, 2009: 326–333.
173. Hong KS, Saver JL. Years of disability-adjusted life gained as a result of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke. *Stroke* **41**, 2010: 471–477.
174. Hougaku H, Matsumoto M, Kitagawa K, Harada K, Oku N, Itoh T, Kamada T. Silent cerebral infarction as a form of hypertensive target organ damage in the brain. *Hypertension*, **20**, 1992: 816-820.
175. Hussein HM, Georgiadis AL, Vazquez G, Miley JT, Memon MZ, Mohammad YM. Occurrence and predictors of futile recanalization following endovascular treatment among patients with acute ischemic stroke: a multicenter study. *AJNR Am J Neuroradiol* **31**, 2010: 454–458.
176. Ingeman A, Andersen G, Hundborg H, Svendsen M. In-hospital medical complications, length of stay and mortality among stroke unit patients. *Stroke*, **42**, 2011: 3214-3218.
177. IST-3 collaborative group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the Third International Stroke Trial: secondary analysis of a randomized controlled trial. *Cerebrovasculare disease*, **39**(2), 2015: 130-137.
178. Jüttler E, Schweickert S, Ringleb PA. Long-term outcome after surgical treatment for space-occupying cerebellar infarction: experience in 56 patients. *Stroke* **40**, 2009: 3060–3066.
179. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet* **369**, 2007: 283–292.
180. Jourdan C, Convert J, Mottolese C. Evaluation of the clinical benefit of decompression hemicraniectomy in intracranial hypertension not controlled by medical treatment. *Neurochirurgie* **39**, 1993: 304–310.
181. Jüttler E, Büsel J, Amiri H, Schiller P, Limprecht R, Hacke W, Unterberg A. DESTINY II: DEcompressive Surgery for the Treatment of malignant INfarction of the middle cerebral artery II. *Int J Stroke* **6**, 2011: 79–86.
182. Kasner SE, Demchuk AM, Berrouschot J, Schmutzhard E, Harms L, Verro P, Chalela JA, Abbur R, McGrade H, Christou I, Krieger DW. Predictors of fatal brain edema in massive hemispheric ischemic stroke. *Stroke* **32**, 2001: 2117–2123.
183. Kessler C, Khaw AV, Nabavi DG. Standardized prehospital treatment of stroke. *Dtsch Arztebl Int.* **108**, 2011: 585–591.

184. Khatri P, Hill MD, Palesch YY. Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *Int J Stroke* **3**, 2008: 130–137.
185. Kidwell CS, Wintermark M. Imaging of intracranial haemorrhage. *Lancet Neurol* **7**, 2008: 256–267.
186. Kjellstrom T, Norrving B, Shatchkute A. Helsingborg Declaration 2006 on European stroke strategies. *Cerebrovasc Dis.* **23**, 2007: 231–241.
187. Kim D, Jahan R, Starkman S, Abolian A, Kidwell CS, Vinuela F. Endovascular mechanical clot retrieval in a broad ischemic stroke cohort. *AJNR Am J Neuroradiol* **27**, 2006: 2048–2052.
188. Kim SM, Lee DH, Kwon SU, Choi CG, Kim SJ, Suh DC. Treatment of acute ischemic stroke: feasibility of primary or secondary use of a self-expanding stent (Neuroform) during local intra-arterial thrombolysis. *Neuroradiology* **54**, 2012: 35–41.
189. Kloska SP, Nabavi DG, Gaus C, Nam EM, Klotz E, Ringelstein EB. Acute stroke assessment with CT: do we need multimodal evaluation? *Radiology.* **233**, 2004:79–86.
190. Köhrmann M, Nowe T, Huttner HB. Outcome after thrombolysis in stroke patients with mild symptoms. *Cerebrovasc Dis* **27**, 2009: 160–166.
191. Koennecke HC, Belz W, Berfelde D. Factors influencing in-hospital mortality and morbidity in patients treated on a stroke unit. *Neurology* **77**, 2011: 965–972.
192. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D. Life-time cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* **37**, 2006: 1179–1183.
193. Konstas AA, Lev MH. CT perfusion imaging of acute stroke: the need for arrival time, delay insensitive, and standardized postprocessing algorithms? *Radiology.* **254**, 2010: 22–25.
194. Krebes S, Ebinger M, Baumann AM. Development and validation of a dispatcher identification algorithm for stroke emergencies. *Stroke* **43**, 2012: 776–781.
195. Kirmani J. F., Alkawi A, Panezai S. Advances in thrombolytics for treatment of acute ischemic stroke *Neurology.* **79**, 2012: 119-125.
196. Krieger DW, Demchuk AM, Kasner SE, Jauss M, Hantson L. Early clinical and radiological predictors of fatal brain swelling in ischemic stroke. *Stroke* **30**, 1999.
197. Lansberg MG, Bluhmki E, Thijs VN.. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke* **40**, 2009: 2438–2441.
198. Latchaw RE, Alberts MJ, Lev MH. Recommendations for imaging of acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke* **40**, 2009: 3646–3678.
199. Leker RR, Molina C, Cockcroft K, Liebeskind DS, Concha M, Shuaib A. Effects of age on outcome in the SENTIS trial: better outcomes in elderly patients. *Cerebrovasc Dis* **34**, 2012: 263–271.
200. Levy BI, Ambrosio G, Pries AR; Microcirculation in hypertension: a new target for treatment; *Circulation*, **104(6)**, August 1, 2001: 735-740.
201. Lehner, H., Hadjiev, D. Comparative epidemiological study on cerebrovascular risk factors among Austrian and Bulgarian populations. *Psychiatry and Brain Research*, **6**;1986: 141-146.
202. Lees KR, Bluhmki E, Kummer von R. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* **375**, 2010: 1695–1703.

203. Leifer D, Bravata DM, Connors JJ 3rd., Hinchey JA, Jauch EC, Johnston SC. Metrics for measuring quality of care in comprehensive stroke centers: detailed follow-up to Brain Attack Coalition comprehensive stroke center recommendations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. **42**, 2011: 849–877.
204. Leonardi-Bee J, Bath PM, Phillips SJ. Blood pressure and clinical outcomes in the International Stroke Trial. *Stroke* **33**, 2002: 1315–1320.
205. Levy EI, Mehta R, Gupta R, Hanel RA, Chamczuk AJ, Fiorella D. Self-expanding stents for recanalization of acute cerebrovascular occlusions. *AJNR Am J Neuroradiol* **28**, 2007: 816–822.
206. Leys D, Englund E, Del Ser T. White matter changes in stroke patients: relationship with stroke subtype and outcome. *Eur Neurol*, **42**, 1999: 67-75.
207. Liao D, Cooper L, Cai J. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular risk factors: the ARIC study. *Neuroepidemiology*, **16**, 1997: 149-162.
208. Lin K, Rapalino O, Law M, Babb JS, Siller KA, Pramanik BK. Accuracy of the Alberta Stroke Program Early CT Score during the first 3 hours of middle cerebral artery stroke: comparison of noncontrast CT, CT angiography source images, and CT perfusion. *AJNR Am J Neuroradiol*. **29**(5), 2008: 931-936.
209. Lin K, Rapalino O, Lee B, Do KG, Sussmann AR, Law M, Pramanik BK. Correlation of volumetric mismatch and mismatch of Alberta Stroke Program Early CT Scores on CT perfusion maps. *Neuroradiology*. **51**(1), 2009: 17-23.
210. Lindsberg PJ, Soenne L, Tatlisumak T. Long-term outcome after intravenous thrombolysis of basilar artery occlusion. *J Am Med Ass* **292**, 2004: 1862–1866.
211. Lip GY, Nieuwlaat R, Pisters R. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest* **137**, 2010: 263–272.
212. Loh E, Sutton MSJ, Win CCC et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Engl J Med* , **336**, 1997: 251-257.
213. Machi P, Costalat V, Lobotesis K, Lima Maldonado I, Vendrell JF, Riquelme C, et al. Solitaire FR thrombectomy system: immediate results in 56 consecutive acute ischemic stroke patients. *J NeuroInterv Surg* **4**, 2012: 62–66.
214. Mak HK, Yau KK, Khong PL, Ching AS, Cheng PW, Au-Yeung PK, Pang PK, Wong KC, Chan BP; Alberta Stroke Programme Early CT Score. Hypodensity of >1/3 middle cerebral artery territory versus Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS): comparison of two methods of quantitative evaluation of early CT changes in hyperacute ischemic stroke in the community setting. *Stroke*. **34**(5), 2003: 1194-1196.
215. Mantyla R, Aronen HJ, Salonen. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and mechanism of ischemic stroke. *Stroke*, **30**, 1999: 2053-2058.
216. Marini C, Totaro R, Carolei A. Long-term prognosis of cerebral ischemia in young adults. *Stroke*. **11**, 1999: 2320-2325.
217. Marler JR for the NINDS Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **333**, 1995: 1581–1587.
218. Martino R, Foley N, Bhogal S. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke* **36**, 2005: 2756–2763.
219. Mattle HP, Arnold M, Lindsberg PJ. Basilar artery occlusion. *Lancet Neurol* **10**, 2011: 1002–1014.

220. Mishra NK, Ahmed N, Andersen G. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *Br Med J* **341**, 2010: 6046.
221. Mishra NK, Lyden P, Grotta JC. VISTA Collaborators. Thrombolysis is associated with consistent functional improvement across baseline stroke severity: a comparison of outcomes in patients from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke* **41**, 2010: 2612–2617.
222. Martinez-Lage P, Hachinski V. Multi-infarct dementia. In: Barnett HJM, Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM. Stroke: pathophysiology, diagnosis and management. *Churchill Livingstone, New York*, 1998: 875-894.
223. Mascalchi M, Moretti M, Della Nave R. Longitudinal Merino JG, Hachinski V. Leukoaraiosis. *Arch Neurol*, **57**, 2002: 925-926.
224. Mast H., Thompson J.L.P., Lee S.H., Mohr J.P., Sacco R.L. Hypertension and diabetes mellitus as determinants of multiple lacunar infarcts. *Stroke* . **26**, 1, 1995: 30-33.
225. Mendonça N, Flores A, Pagola J, Rubiera M, Rodríguez-Luna D, De Miquel MA. Trevo system: single-center experience with a novel mechanical thrombectomy device. *J Neuroimaging* **23**, 2013: 7–11.
226. Menon BK, Kochar P, Ah-Seng A, Almekhlafi MA, Modi J, Wong JH. Initial experience with a self-expanding retrievable stent for recanalization of large vessel occlusions in acute ischemic stroke. *Neuroradiology* **54**, 2012: 147–154.
227. Meretoja A, Roine RO, Kaste M, Linna M, Juntunen M, Erilä T. Stroke monitoring on a national level: PERFECT Stroke, a comprehensive, registry-linkage stroke database in Finland. *Stroke*. **41**, 2010: 2239–2246.
228. Meyer-Wiethe K, Sallustio F, Kern R. Diagnosis of intracerebral hemorrhage with transcranial ultrasound. *Cerebrovasc Dis* **27** (Suppl. 2), 2009: 40–47.
229. Minnesota Stroke Registry: Minnesota Stroke Registry Program Report 2008–2012. Minnesota Department of Health 2014; [www.mnstroke.org](http://www.mnstroke.org)
230. Mishra NK, Albers GW, Davis SM. Mismatch-based delayed thrombolysis: a meta-analysis. *Stroke* **41**, 2010: e25–e33.
231. Mishra N, Ahmed N, Andersen G. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ* **40**, 2013:134-156.
232. Miteff F, Faulder KC, Goh AC, Steinfort BS, Sue C, Harrington TJ. Mechanical thrombectomy with a self-expanding retrievable intracranial stent (solitaire AB): experience in 26 patients with acute cerebral artery occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* **32**, 2011: 1078–1081.
233. Möhlenbruch M, Seifert M, Okulla T, Wüllner U, Hadizadeh DR, Nelles M. Mechanical thrombectomy compared to local-intraarterial thrombolysis in carotid T and middle cerebral artery occlusions. *Clin Neuroradiol* **22**, 2012: 141–147.
234. Molina C. Reperfusion Therapies for Acute Ischemic Stroke: Current Pharmacological and Mechanical Approaches. *Stroke*. **42**, 2011: 16-19.
235. Molina CA. Futile recanalization in mechanical embolectomy trials: a call to improve selection of patients for revascularization. *Stroke* **41**, 2010: 842–310.
236. Moody DM, Brown WR, Challa VR, Anderson RL. Periventricular venous collagenosis: association with leukoaraiosis. *Radiology*, **194**, 1995: 469-476.
237. Mokin M, Khalessi AA, Mocco J, Lanzino G, Dumont TM, Hanel RA. Endovascular treatment of acute ischemic stroke: the end or just the beginning? *Neurosurg Focus* **36**, 2014: E5- 10.

238. Morris JG, Singh S, Fisher M. Testing for inherited thrombophilias in arterial stroke: can it cause more harm than good? *Stroke* **41**, 2010: 2985–2990.
239. Muir KW, Buchan A, von Kummer R. Imaging of acute stroke. *Lancet Neurol* **5**, 2006: 755–768.
240. Mori E, M. Tabuchi, T. Yoshida, A. Yamadori. Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke* , **19**, 1988, 7: 802–812.
241. Muir KW, Baird-Gunning J, Walker L, Baird T, McCormick M, Coutts SB. Can the ischemic penumbra be identified on noncontrast CT of acute stroke? *Stroke*. **38**(9), 2007: 2485-2490.
242. Mullen M, Pisapia J, Tilwa Sh. Systematic Review of Outcome After Ischemic Stroke Due to Anterior Circulation Occlusion Treated With Intravenous, Intra-Arterial, or Combined Intravenous + Intra-Arterial Trombolysis. *Stroke*. **43**, 2012: 2350-2355.
243. Nabavi DG, Ringelstein EB, Faiss J. Regional and national stroke units in Germany: amended certification criteria. *Nervenarzt* **83**, 2012: 1039–1052.
244. Nam J., H. Jing, D. O'Reilly. Intra-arterial thrombolysis vs. standard treatment or intravenous thrombolysis in adults with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke*, **12**, 2013, 7: 227-312.
245. Niewada M, Skowronska M, Ryglewicz D, Kaminski B, Czlonkowska A. Acute ischemic stroke care and outcome in centers participating in the Polish National Stroke Prevention and Treatment Registry. *Stroke*. **37**, 2006: 1837–1843.
246. Nimptsch U, Mansky T. Trends in acute inpatient stroke care in Germanyan observational study using administrative hospital data from 2005–2010. *Dtsch Arztebl Int* **109**, 2012: 885–892.
247. NINDS Investigators – Donnan J, Davis S, Kaste M. Efficacy of tissue plasminogen activator for storke. *N ENGL J Med* **333**, 1995:1581-1514.
248. Nogueira R.G., L.H. Schwamm, J.A. Hirsch. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data. *AJNR Am J Neuroradiol*, **30**, 2009, 4: 649–661.
249. Nogueira RG, Gupta R, Dávalos A. IMS-III and synthesis expansion trials of endovascular therapy in acute ischemic stroke: how can we improve? *Stroke* **44** ,2013: 3272–3410.
250. Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J. European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc Dis*. **16**, 2003: 311–337.
251. O’Sullivan M, Summers PE, Jones DK. Normalappearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. *Neurology* , **57**, 2001: 2307-2310.
252. Park H, Hwang GJ, Jin S-C, Jung C-K, Bang JS, Han MK. A retrieval thrombectomy technique with the solitaire stent in a large cerebral artery occlusion. *Acta Neurochir* **153**, 2011: 1625–1631.
253. Patel MD, Rose KM, O'Brien EC. Prehospital notification by emergency medical services reduces delays in stroke evaluation: findings from the North Carolina stroke care collaborative. *Stroke* **42**, 2011: 2263–2268.
254. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The penumbra pivotal stroke trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke* **40**, 2009: 2761–2768.

255. Pexman JH, Barber PA, Hill MD, Sevick RJ, Demchuk AM, Hudon ME, Hu WY, Buchan AM. Use of the Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS) for assessing CT scans in patients with acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol.* **22**(8), 2001: 1534-42.
256. Pfefferkorn T, Eppinger U, Linn J. Long-term outcome after suboccipital decompressive craniectomy for malignant cerebellar infarction. *Stroke* **40**, 2009: 3045–3050.
257. Pfefferkorn T, Holtmannspötter M, Schmidt C. Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. *Stroke* **41**, 2010: 722–726.
258. Phan TG, Donnan GA, Koga M, Mitchell LA, Molan M, Fitt G, Chong W, Holt M, Reutens DC. The ASPECTS template is weighted in favor of the striatocapsular region. *Neuroimage.* **31**(2), 2006: 477-81.
259. Prazdnizkova V, Alasheev M, Shalagina A, Volkova I. Analysis of factors influencing the early efficiency of systemic thrombolytic therapy for ischemic stroke. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics* **3**, 2013: 32–35.
260. Psaty BM, Furberg CD, Kuller LH, Borhani NO, Rautaharju PM, O’Leary DH, Bild DE, Robbins J, Fried LP, Reid C. Isolated and subclinical cardiovascular disease in the elderly: initial findings from the cardiovascular health study. *J Am Med Assoc*, **268**, 1992: 1287-1291.
261. Puetz V, Dzialowski I, Hill MD, Demchuk AM. The Alberta Stroke Program Early CT Score in clinical practice: what have we learned? *Int J Stroke.* **4**(5), 2009: 354-364.
262. Raiha I, Tarvonen S, Kurki T. Relationship between vascular factors and white matter low attenuation of the brain. *Acta Neurol Scand* , **87**, 1993: 286-289.
263. Ramaiah S, Yan B. Low-Dose Tissue Plasminogen Activator and Standard-Dose Tissue Plasminogen Activator in Acute Ischemic Stroke in Asian Populations: A Review *Cerebrovasc Dis.* **4**, 2013: 161:166.
264. Reeves MJ, Parker C, Fonarow GC, Smith EE, Schwamm LH. Development of stroke performance measures: definitions, methods, and current measures. *Stroke.* **41**, 2010: 1573–1578.
265. Rha J.H., J.L. Saver. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. *Stroke*, **38**, 2007, 3: 967–973.
266. Ringleb PA, Schwark C, Köhrmann M. Thrombolytic therapy for acute ischaemic stroke in octogenarians: Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie selection by magnetic resonance improves safety but not outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiat* **78**, 2007: 690– 693.
267. Rzos T, Herweh C, Jenetzky E. Point-of-care international normalized ratio testing accelerates thrombolysis in patients with acute ischemic stroke using oral anticoagulants. *Stroke* **40**, 2009: 3547–3551.
268. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB. Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* **125**, 2012: e200–e220.
269. Rohde S, Haehnel S, Herweh C, Pham M, Stampfl S, Ringleb PA. Mechanical thrombectomy in acute embolic stroke: preliminary results with the revive device. *Stroke* **42**, 2011: 2954–2956.
270. Ronning OM, Guldvog B. Stroke unit versus general medical wards, II: Neurological deficits and activities of daily living. *Stroke* **29**, 1997: 586–590.



271. Roth C, Papanagiotou P, Behnke S, Walter S, Haass A, Becker C. Stent-assisted mechanical recanalization for treatment of acute intracerebral artery occlusions. *Stroke* **41**, 2010: 2559–2567.
272. Rudd AG, Hoffman A, Grant R, Campbell JT, Lowe D. Stroke thrombolysis in England, Wales and Northern Ireland: how much do we do and how much do we need? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **82**, 2011: 14–19.
273. Sacco R, Adams R, Albert G, Albert M, Benavente O, Furie K, Goldstein LB, Gorelick P, Halperin J, Harbaugh R, Johnston SC, Katzan I, Kelly-Hayes M, Kenton EJ, Marks M, Schwamm LH, Tomsick T. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. A statement for Healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke. C0-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Stroke* , **37**, 2006: 577-617.
274. Sacco R.L, Benjamin E.J., Broderick J.P., Dyken M., Easton J.D., Feinberg W.M., Goldstein I.B., Gorelick P.B., Howard G., Kittner S.J., Manolic T.A., Whisnant J.P., Wolf P.A. AHA Conference Proceedings. Risk factors. *Stroke*, **28**, 1997: 1507-1517.
275. Sacco S, Pistoia F, Carolei A. Stroke tracked by administrative coding data: Is it Fair? *Stroke* **44**, 2013: 1766–1768.
276. Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J. Update on the third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke and baseline features of the 3035 patients recruited. *Biomed central*. **12**, 2011: 1-9.
277. San Román L, Obach V, Blasco J, Macho J, Lopez A, Urrea X. Single-center experience of cerebral artery thrombectomy using the TREVO device in 60 patients with acute ischemic stroke. *Stroke* **43**, 2012: 1657–1659.
278. Saposnik G, Gladstone D, Raptis R. Atrial Fibrillation in Ischemic Stroke: Predicting Response to Thrombolysis and Clinical Outcomes. *Stroke* **44**, 2013: 99-104.
279. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD. American Heart Association Stroke Council and the Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **42**, 2011: 1158–1192.
280. Sauvageau E, Levy EI. Self-expanding stent-assisted middle cerebral artery recanalization: technical note. *Neuroradiology* **48**, 2006: 405–408.
281. Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patients. *Stroke* **38**, 2007: 2640–2645.
282. Schonewille WJ, Wijman CAC, Michel P. BASICS Study Group. The basilar artery international cooperation study (BASICS). *Int J Stroke* **2**, 2007: 220–223.
283. Schulte-Altendorneburg G, Hamann GF, Mull M. Outcome of acute vertebrobasilar occlusions treated with intra- arterial fibrinolysis in 180 patients. *AJNR Am J Neuroradiol* **27**, 2006: 2042–2047.
284. Schwamm LH, Audebert HJ, Amarenco P. American Heart Association Stroke Council; Council on Epidemiology and Prevention; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. Recommendations for the implementation of telemedicine within stroke systems of care: a policy statement from the American Heart Association. *Stroke* **40**, 2009: 2635–2660.

285. Schwamm LH, Holloway RG, Amarenco P. American Heart Association Stroke Council; Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. A review of the evidence for the use of telemedicine within stroke systems of care: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **40**, 2009: 2616–2634.
286. Seet R, Rabinstein A. Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Critical Review of Case Definitions. *Cerebrovasc Dis* **34**, 2012: 106–114.
287. Silaya PN, Cote R, Bchan AM. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *J Neurol Neurosurg Psychiat* **77**, 2006: 826–829.
288. Schellinger P, Hacke W, Fiebach J. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 hours after acute stroke. (ECASSIII). *N Engl J Med* **359**, 2008: 2839-2841.
289. Schmidt R, Schmidt H, Kapeller P. Evolution of white matter lesions. *Cerebrovasc Dis* , **13** , 2002 [Suppl 2]: 16-20.
290. Schmidt R, Enzinger C, Ropele S. Progression of cerebral white matter lesions: 6-year results of the Austrian stroke prevention study. *Lancet* , **361**, 2003: 2046-2048.
291. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke* **36**, 2005: 1432–1438.
292. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the multi MERCI trial. *Stroke* **39**, 2008: 1205–1212.
293. Stampfl S, Hartmann M, Ringleb PA, Haehnel S, Bendszus M, Rohde S. Stent placement for flow restoration in acute ischemic stroke: a single-center experience with the solitaire stent system. *AJNR Am J Neuroradiol* **32**, 2011: 1245–1248.
294. Steiner T, Mendoza G, De Georgia M. Prognosis of stroke patients requiring mechanical ventilation in a neurological critical care unit. *Stroke* **28**, 1997: 711–715.
295. Steiner T, Ringleb P, Hacke W. Treatment options for large hemispheric stroke. *Neurology* **57** (Suppl. 2), 2001: S61–S68.
296. Stolz E, Hamann GF, Kaps M, Misselwitz B: Regional differences in acute stroke admission and thrombolysis rates in the German federal state of Hesse. *Dtsch Arztebl Int* **108**, 2011: 607–611.
297. Study Investigators IMS. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the interventional management of stroke study. *Stroke* **35**, 2004: 904–911.
298. Sun C-HJ, Ribo M, Goyal M, Yoo AJ, Jovin T, Cronin CA. Door-to-puncture: a practical metric for capturing and enhancing system processes associated with endovascular stroke care, preliminary results from the rapid reperfusion registry. *J Am Heart Assoc* **3**, 2014:e000859.
299. Szabo K, Lanczik O, Hennerici MG. Vascular diagnosis and acute stroke: what, when and why not? *Cerebrovasc Dis* **20** (Suppl. 2), 2005: 11–18.
300. Tei H, Uchiyama S, Usui T. Clinical-diffusion mismatch defined by NIHSS and ASPECTS in non-lacunar anterior circulation infarction. *J Neurol*. **254**(3), 2007: 340-346.
301. Tei H, Uchiyama S, Usui T, Ohara K. Posterior circulation ASPECTS on diffusion-weighted MRI can be a powerful marker for predicting functional outcome. *J Neurol*. **257**(5), 2010: 767-773.

302. Titianova E, Velcheva I, Stamenov B. Treatment of Acute Ischemic Stroke with Thrombolysis in Bulgaria. *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* **6**, 2010:9-14.
303. Titianova E, Velcheva I, Stamenov B. Treatment of Acute Ischemic Stroke with Thrombolysis problems and perspectives. *Neurosonology and Cerebral Hemodynamics* **5**, 2009: 122-123.
304. The IMS study investigators. The interventional management of stroke (IMS) II study. *Stroke* **38**, 2007: 2127–2135.
305. The German Stroke Registers Study Group. Predictors of In-Hospital Mortality and Attributable Risks of Death After Ischemic Stroke. *Arch Intern Med.* 2004;**164(16)**: 1761-1768.
306. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* **333**,1995: 1581–1587.
307. Theron J., P. Courtheoux, A. Casasco. Local intraarterial fibrinolysis in the carotid territory. *AJNR Am J Neuroradiol.* **10**, 1989, 4: 753–765.
308. Thomalla G, Audebert HJ, Berger K. Bildgebung beim Schlaganfall – eine Übersicht und Empfehlungen des Kompetenznetzes Schlaganfall. *Akt Neurol* **36**, 2009: 354–367.
309. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M. STIR and VISTA Imaging Investigators. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4•5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* **10**, 2011: 978–986.
310. Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, Khatri P, Hill M, Palesch Y. Revascularization results in the interventional management of stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol* **29**, 2008: 582–587.
311. Toni D, Lorenzano S, Puca E, Prencipe M.. The SITS-MOST registry. *Neurol Sci* **27**(Suppl 3), 2006: S260–268.
312. Tsivgoulis G, Saqqur M, Sharma VK, Lao AY, Hoover SL, Alexandrov AV; CLOTBUST Investigators. Association of pretreatment ASPECTS scores with tPA-induced arterial recanalization in acute middle cerebral artery occlusion. *J Neuroimaging.* **18**(1), 2008: 56-61.
313. Qureshi A.I., A.M. Siddiqui, M.F. Suri. Aggressive mechanical clot disruption and low-dose intra-arterial thirdgeneration thrombolytic agent for ischemic stroke: a prospective study. *Neurosurgery* . **51**, 2002, 5: 1319–1327.
314. Qureshi AI, Abd-Allah F, Aleu A, Connors JJ, Hanel RA, Hassan AE. Endovascular treatment for acute ischemic stroke patients: implications and interpretation of IMS III, MR RESCUE, and synthesis expansion trials: a report from the working group of international congress of interventional neurology. *J Vasc Interv Neurol* **7**, 2014: 56–75.
315. Uyttenboogaart M, Luijckx J. Intravenous thrombolysis for patients with ischaemic stroke on antiplatelet therapy: a blessing in disguise? *European Journal of Neurology.* **17**, 2010: 177–178.
316. Vahedi K, Hofmeijer J, Jüttler E. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol* **6**, 2007: 215–222.
317. van Wijngaarden JDH, Dirks M, Huijsman R. Hospital rates of thrombolysis for acute ischemic stroke: the influence of organizational culture. *Stroke* **40**, 2009: 3390–3392.

318. Velcheva I, Titianova E, Antonova N. Evaluation of the hemorheological and neurosonographic relationship in patients with cerebrovascular diseases. *Clin Hemorheol Microcirc*, **30**, 2004: 373-380.
319. Venker C, Stracke P, Berlit P, Diehl RR, Kurre W, Sorgenfrei U. New options in the therapeutic management of acute ischaemic stroke. Good results with combined i. v. and i.a. lysis and mechanical thrombectomy. *Fortschr Neurol Psychiatr* **78**, 2010: 652–657.
320. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudrek M. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the populationbased Rotterdam scan study. *Stroke* , **33**, 2002: 21-25.
321. von Reutern GM, Ferbert A, Suenkeler IH. 6-Monats-Follow-up nach Schlaganfall. Ergebnisse der hessischen Schlaganfalldatenbank. *Akt Neurol* **32**, 2005: M97.
322. Wahlund LO, Barkhof F, Fazekas F. A new rating scale for age-related white matter changes applicable to MRI and CT. *Stroke* , **32**, 2001: 1318-1322.
323. Wahlgren N, Ahmed N, Da ´valos A. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet*,. **369**, 2007: 275–282.
324. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N. 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). *Stroke* **39**, 2008: 3316– 3322.
325. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A. SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* **369**, 2007: 275–282.
326. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after acute ischaemic stroke (SITS- ISTR): an observational study. *Lancet* **372**, 2008: 1303–1309.
327. Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, Aichner F, Bluhmki E, Dávalos A. Safe Implementation of Thrombolysis in stroke-Monitoring Study Investigators. 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) *Stroke*. **39**, 2008: 3316–3322.
328. Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, Ford GA, Grond M, Hacke W. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke-monitoring study (SITS-MOST): an observational study. *Lancet* **369**, 2007: 275–282.
329. Walter S, Kostopoulos P, Haass A. Point-of-care laboratory halves door-to-therapy-decision time in acute stroke. *Ann Neurol*. **69**, 2011: 581–586.
330. Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke*. **35**, 2004: 2659–2661.
331. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Zoppo G, Sandercock P, Lindley RL. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke?: an updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* **379**, 2012: 2364–2372.
332. Watanabe N, Imai J, Nagai K , Tsuji I, Satoh H, Sakuma M, Sakuma H, Kato j, Yamada Y, Abe F, Hisamichi S, Abe K. Nocturnal blood pressure and silent cerebrovascular lesions in elderly Japanese, *Stroke*, **27**, 1996: 1319-1327.

333. Wehrschoetz M, Wehrschoetz E, Augustin M, Niederkorn K, Deutschmann H, Ebner F.. Early single center experience with the solitaire thrombectomy device for the treatment of acute ischemic stroke. *Interv Neuroradiol* **17**, 2011: 235–240.
334. Weimar C, Roth MP, Zillesen G. Complications following acute ischemic stroke. *Eur Neurol* **48**, 2002: 133– 140.
335. Weimar C, Diener HC, Alberts MJ. REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry Investigators. The Essen stroke risk score predicts recurrent cardiovascular events: a validation within the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) registry. *Stroke* **40**, 2009: 350–354.
336. Weir NU, Pexman JH, Hill MD, Buchan AM; CASES investigators. How well does ASPECTS predict the outcome of acute stroke treated with IV tPA? *Neurology*. **67**(3), 2006: 516-8.
337. Wellwood I, Wu O, Langhorne P, McKeivitt C, Di Carlo A, Rudd AG. Developing a tool to assess quality of stroke care across European populations: the EROS Quality Assessment Tool. *Stroke*. **42**, 2011: 1207–1211.
338. Westendorp WF, Nederkoorn PJ, Vermeij JD. Post-stroke infection: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol* **11**, 2011: 110-114.
339. Wiedmann S, Norrving B, Nowe T. Variations in quality indicators of acute stroke care in 6 European countries: the European Implementation Score (EIS) Collaboration. *Stroke* **43**, 2012: 458–463.
340. Willey J, Petersen N, Dhamoon M, Stillman J. Safety of thrombolysis in patients over the age of 80. *Neurologist*. **18**, 2012: 99–101.
341. Wilson PW, Kannel WB, Hypertension, other risk factors, and the risk of cardiovascular disease. *Hypertension* , **15**, 1995: 99-114.
342. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, **22**, 1991: 983-988.
343. Wolpert SM, Bruckmann H, Greenlee R, Wechsler L, Pessin MS, delZoppo GJ. Neuroradiologic evaluation of patients with acute stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator. The rt-PA Acute Stroke Study Group. *AJNR Am J Neuroradiol*. **14**, 1993: 3–13.
344. Zeumer H., H.J. Freitag, U. H.P. Grzyska, Neunzig. Local intraarterial fibrinolysis in acute vertebrobasilar occlusion. Technical developments and recent results. *Neuroradiology*, **31**, 1989, 4: 336–344.

## ПРИЛОЖЕНИЯ:

### Приложение 1

#### Протокол за диагностика при КТ на глава

#### УМБАЛ „Св. Марина“ – Център по образна диагностика КТ на глава

Име на пациента.....години.....

Дата на изследване.....

Време на изследване от.....до.....

Клинична диагноза.....

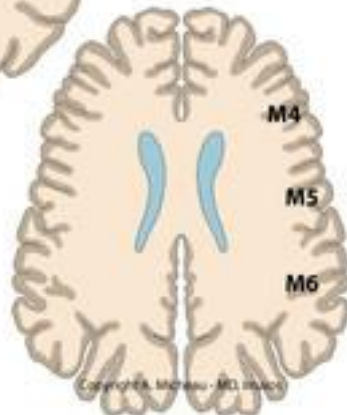
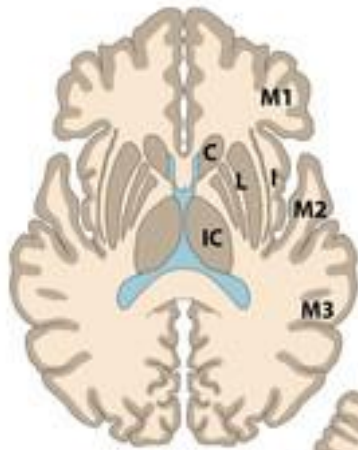
#### А – инсултни промени

- Мозъчен хематом
- Субарахноидална хеморагия
- Неоплазма
- Авмалформация
- Други

#### Б – ранни исхемични белези

- Хиперденсна СМА
- Загуба на insular ribbon
- Хиподенсни базални ганглии
- Мас ефект

# ASPECTS Score



- C- Caudate
- I- Insular ribbon
- IC- Internal Capsule
- L- Lentiform nucleus
- M1- Anterior MCA cortex
- M2- MCA cortex lateral to the insular ribbon
- M3- Posterior MCA cortex
- M4- Anterior MCA superior territory
- M5- Lateral MCA superior territory
- M6- Posterior MCA superior territory

ASPECTS Score =     /10

Въведен алгоритъм за диагностика и лечение на пациенти с остър мозъчно-съдов инцидент

## Алгоритъм за диагностика и лечение на остър мозъчно-съдов инцидент

<p><b>Транзиторна исхемична атака (ТИА)</b></p>	
<p>Всички пациенти със суспектна ТИА, прегледани от ОПЛ или в СПО, трябва <u>бързо</u> да бъдат оценени:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Тези от тях, които са определени като високо рискови или тези с едно от следните състояния: изразени ритъмни нарушения, симптоми от басейна на каротидна артерия или повтаряща се ТИА в рамките на 24 часа, трябва да се хоспитализират в ОИЛНБ незабавно за бърза преценка и лечение от специалист.</li> <li>▪ Тези от тях, определени като ниско рискови пациенти (без изразени ритъмни нарушения, симптоми от басейна на каротидна артерия или повтарящи се ТИА в рамките на 24 часа) трябва да започнат антиагрегантна терапия (Аспирин), след което да се насочат от ОПЛ или специалист към специализирана клиника за лечение на ТИА <u>до 7 дни</u>.</li> </ul>	<p>СПО</p>
<p><b>Ранна диагностика на ТИА</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Всички пациенти със суспектна ТИА трябва да бъдат пълно изследвани, вкл. анамнеза, прогноза и обективно изследване (<u>кръвна картина, образни изследвания на главен мозък и каротидни артерии и ЕКГ</u>) при първичен преглед.</li> <li>▪ Пациенти, оценени като високо рискови (с едно от следните състояния: изразени ритъмни нарушения, симптоми от басейна на каротидна артерия или повтаряща се ТИА ) трябва:             <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>спешно образно изследване</u> на гл. мозък (КТ и КТ ангиография на каротиди),</li> <li>• Образно изследване на каротидните артерии трябва да се извърши също спешно при пациенти със симптоми от басейна на каротидната артерия, които са кандидати за <u>каротидна реваскуларизация</u>.</li> </ul> </li> </ul> <p>3. При пациенти, оценени като ниско рискови (без изразени ритъмни нарушения, симптоми от басейна на каротидна артерия, които постъпат по-късно от една седмица след последния симптом, трябва да се проведе образно изследване на мозъка и каротидните артерии) при първа възможност (до 24ч.).</p> <p>4. Следващите изследвания трябва да се извършат рутинно за всички пациенти със суспектна ТИА: <u>ПКК, електролити, СУЕ, бъбречна функция, чернодробна функция, липиден профил, нива на кръвната захар, коагулационен статус и ЕКГ</u></p>	<p>СПО</p>



<b>Бърза оценка в спешно отделение</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Първоначалната диагноза трябва да се разглежда от клиницист с опит при оценяване на остър инсулт</li> <li>▪ Персоналът от спешно отделение трябва да съдейства за извършването на бърза и точна преценка на всички хора с остър инсулт.</li> <li>▪ Тежестта на инсульта трябва да се оцени и запише от специалист невролог, използвайки стандартизирана скала (пр. NIHSS ).</li> </ul>	СПО

<b>Образни изследвания</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ На всички пациенти с предполагаем инсулт трябва да се проведе по спешност КТ на глава с КТ ангиография или МРТ (до 24ч.) по преценка на невролог- консултант. Всички пациенти със симптоматика от каротидния басейн, които биха били потенциални кандидати за каротидна реваascularизация, трябва да имат <b>спешно образно изследване на каротидни артерии</b>. На пациенти, които са <b>кандидати за тромболиза</b> трябва да се проведе образно изследване <b>незабавно</b>.</li> <li>▪ <b>Повторен КТ или МРТ на главен мозък и повторно снемане на статус</b> трябва да се извършат в <u>случай, че състоянието на пациента се влоши</u>.</li> <li>▪ По-нататъчни мозъчни, сърдечни или каротидни образни изследвания трябва да се предприемат при избрани пациенти: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Където първичната преценка не е определила вероятната причина за исхемичното събитие</li> <li>2. С анамнеза за повече от една ТИА</li> <li>3. Вероятно подлежащи на оперативна интервенция на кар. артерии</li> </ol> </li> </ul>	СПО

<b>Изследвания</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Тези изследвания <b>трябва рутинно да се провеждат</b> на <b>всички</b> пациенти с предполагаем остър инсулт: ПКК с диференциално броене, ЕКГ, електролити, бъбречна функция, чернодробна функция, липиден статус, СУЕ и/или С-реактивен протеин, кръвно-захарни нива, коагулационен статус.</li> <li>▪ Избрани пациенти могат да се нуждаят и от допълнителни изследвания като: ангиография, рентгенография на гръдна клетка, серологично изследване за сифилис, васкулит. Тези изследвания трябва да се извършат възможно по-скоро след началото на инсульта. Част от тези изследвания може да трябва да се извършат като част от спешни процедури при определени пациенти.</li> </ul>	

<b>Тромболиза</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Интравенозен rt-PA</b> при остър исхемичен инсулт трябва да се приеме само при пациенти, <i>отговарящи на определени критерии.</i></li> <li>▪ Интравенозен rt-PA трябва да се дава възможно най-скоро на внимателно селектирани пациенти с ИМИ, като <b><u>ефекта от тромболизата е времево зависим</u></b>. Когато е възможно, терапията трябва да започне в първите няколко часа, но <b><u>до 4.5 часа след началото на инсулта</u></b>.</li> <li>▪ Интравенозен rt-PA трябва да се прилага само от екип на ОИЛНБ.</li> <li>▪ Тромболиза трябва да се провежда само в ОИЛНБ, разполагащо с подходяща инфраструктура, апаратура и мрежова поддръжка, включваща: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Достъп до мултидисциплинарен екип с експертни познания в лечението на инсулта, който е обучен в мониториране и прилагане на тромботична терапия.</li> <li>- Пътеки и протоколи, достъпни за провеждане на медицински, сестрински и съвместни здравни грижи в острата фаза на исхемичния инсулт</li> <li>- Незабавен достъп до апаратура за образни изследвания и екип, обучен в разчитането на образите.</li> </ul> </li> <li>▪ Информация от всички тромболизирани пациенти се записва в централен регистър, който да позволява мониториране, преглед, сравнение и евентуална прогноза за пациентите.</li> <li>▪ Приемът на аспирин от тромболизирани пациенти трябва да се отложи с 24ч. (обичайно след повторен КТ се изключване на кървене).</li> </ul>	ОИЛНБ

<b>Невроинтервенции</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Интраартериална тромболиза и механична аспирация на тромб до 6-я час по европейски алгоритми за лечение на остър исхемичен инсулт се прилага при внимателно избрани пациенти</li> <li>▪ Необходимо е да се има в предвид установяването на условия ( в т.ч регистриране на и.а.тромболиза като клинично проучване с изработено към него информирано съгласие) и система за провеждане на интраартериална тромболиза.</li> <li>▪ Няма достатъчно доказателства за препоръчването на интраартериалната тромболиза и механична аспирация в рутинната практика. Трябва да се проведе обсъждане за включване на пациента в клинично проучване.</li> </ul>	ОИЛНБ

<b>Антитромботична терапия</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Аспирин пер ос или през назогастрална сонда (при пациенти с дисфагия) трябва да се дава възможно по-скоро след началото на симптомите (до 48ч) ако данните от КТ/МРТ изключват кървене. Първоначалната доза трябва да бъде поне 150 до 300 мг. Следващите дози могат да се редуцират (100 мг./дн.).</li> <li>▪ Рутинното използване на ранна антикоагулантна терапия при неселектирани пациенти след ИМИ/ТИА не се препоръчва.</li> </ul>	ОИЛНБ

Каротидна хирургия при остър исхемичен инсулт	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Каротидна ендартеректомия трябва да се предприеме при пациенти с остър ИМИ или ТИА с ипсилатерална стеноза, измерена при дуплекс сонографията между 70 и 99% (NASCET критерии) и потвърдена от проведена КТ ангиография по спешност, своевременна спешна консултация със съдов хирург.</li> <li>▪ Каротидна ендартеректомия може да се предприеме при високо селектирани пациенти с остър ИМИ или ТИА (като се вземе под внимание години, пол и ко-морбилитет) със симптоматична каротидна стеноза от 50-60% (NASCET) или асимптоматична каротидна стеноза &gt;60% (NASCET), само по преценка на съдов хирург</li> <li>▪ Селектирани пациенти трябва да се подложат на каротидна ендартеректомия възможно по-скоро след инсулта (в най-добрия случай между 2-рия ден до 2-рата седмица от началото на симптомите).</li> <li>▪ Задължително се провежда дуплекс сонографско изследване на магистрални съдове пре-, постоперативно, на 1-вия, 3-тия, 6-тия месец, след което по протокол от невросонолог</li> <li>▪ Каротидна ендартеректомия не се препоръчва на пациенти със симптоматични стенози &lt;50% или асимптоматични &lt;60%.</li> <li>▪ Води се регулярна статистика за проведените ендартеректомии от съдов хирург</li> <li>▪ Каротидно стентирание не трябва да се предприема рутинно при пациенти с каротидна стеноза.</li> </ul>	ОИЛНБ/ съдова хирург ия

Лечение на ХМИ и САХ	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Употребата на кръвоспиращи медикаменти като rFVIIa се смята за експериментално лечение и <i>не се препоръчва</i> провеждането ѝ извън клинично проучване.</li> <li>▪ При пациенти с ХМИ, които <b>са приемали антикоагулантно лечение преди инсулта</b> и които имат <b>повичени стойности на INR</b>, инициалната терапия за възвръщане на коагулационния статус трябва да започне бързо и да включва концентриран протромбинов комплекс и витамин К, плазмопреливане</li> <li>▪ Пациенти със супратенториален ХМИ трябва да се насочат към неврохирургия, ако имат хидроцефал.</li> <li>▪ Операция по повод супратенториален кръвоизлив може да се обсъжда при внимателно подбрани пациенти. <b>Операцията трябва да се осъществи до 72ч.</b> Най-убедителните данни за ползата от операция са при пациенти под 85 год., GLCS 5-15т., които имат променено съзнание или тежък неврологичен дефицит, като операцията се извършва до 24ч.</li> <li>▪ Оперативна евакуация може да се извърши на <b>церебеларен хемисферен хематом &gt;3 см. в диаметър.</b></li> <li>▪ При пациенти <b>със съмнение за САХ</b> се провежда <b>по спешност КТ на глава и КТ ангиография</b> при постъпване в СПО</li> <li>▪ При <b>наличие на аневризма/ друга съдова малформация</b> пациентът се хоспитализира в <b>НХК за оперативно/ендоваскуларно лечение.</b></li> </ul>	ОИЛНБ / НХК

## **ПРИНЦИПИ НА ЛЕЧЕНИЕ НА ИСХЕМИЧНИЯ МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ (Вътрешен протокол)**

1. Пациентите с остър ИМИ трябва да бъдат лекувани в отделения за мозъчни инсулти, поради необходимостта от мултидисциплинарни грижи, а при част от пациентите и от високотехнологични интервенции.

2. Болните с остър ИМИ следва да получават висок приоритет при определяне на достъпа до образни изследвания, тъй като времето е от първостепенна важност

3. Незабавно провеждане на КТ или МРТ.

4. В случаите, в които се провежда МРТ, тя задължително трябва да включва diffusion weighted imaging ( DWI ) и T2- weighted gradient echo sequences.

5. При болни със съмнение за ТИА, леки ИМИ или такива със спонтанно подобряващи се симптоми се провеждат незабавно образни изследвания , включително такива на мозъчните съдове (дуплекс скениране, КТ ангиография или МРТ ангиография).

6. Изследване на общото състояние и неврологичния статус, както и на основните физиологични параметри

7. Кръвни изследвания - пълна кръвна картина, серумни електролити, кръвна захар, С реактивен протеин, чернодробен и бъбречен химичен анализ, аРТГ, протромбиново време или INR.

8. Провеждане на 12- канална ЕКГ, както и на продължителна ЕКГ при всички болни с тромбемболичен ИМИ, ИМИ с неясна причина или ТИА.

9. За пациенти, постъпващи след преминаване на остра фаза, когато съществува съмнение за сърдечни аритмии или не се откриват алтернативни причини за ИМИ, се препоръчва провеждане на 24- часова Холтер ЕКГ.

10. Ехокардиография - при данни за сърдечно заболяване, съмнение за сърдечен източник на тромбемболизъм, съмнение за заболяване на аортата, за парадоксален емболизъм, както и при липса на други причини за МИ.

**I. НЕСПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕНИЕ** – лечебни стратегии, целящи овладяване на системни проблеми, които могат да нарушат възстановителния процес .

**1. Мониторирание на неврологичния статус** чрез „ NIH Stroke Skale “ – на 4 часови интервали в първите 72 часа след инсульта.

**2. Протекция на дихателните пътища и белодробна функция**

2.1. Адекватна кръвна оксигенация - при сатурация под 95% приложение на 2-4 литра кислород назално.

2.2. При пациенти със тежко увредена дихателна функция – преценка за приложение на изкуствена вентилация

**3. Грижи за сърдечната функция**

3.1. Сърдечно мониториране - с цел откриване на евентуално предсърдно мъждене

3.2. Регулиране на сърдечния ритъм - медикаментозно, чрез кардиоверзио или имплантация на сърдечен стимулатор

3.3. Коригиране на хиповолемия чрез плазмозаместващи разтвори

3.4 Поддържане на високо-нормално кръвно налягане и нормална сърдечна честота – с оглед оптимизиране на сърдечния дебит

**4. Мониториране на кръвното налягане**

4.1. Рутинно понижаване на кръвното налягане не се препоръчва след остър инсулт

4.2. Внимателно понижаване - при пациенти с RR > 220/120 mm Hg, или такива със сърдечна недостатъчност, дисекация на аортата, остра бъбречна недостатъчност, злокачествена хипертония или хиперсензитивна енцефалопатия

4.3. При артериална хипотония, резултат от хиповолемия или асоциирана с неврологична увреда – приложение на повишаващи обема плазмозаместващи разтвори

**5. Поддържане на оптимален водно - електролитен баланс**

5.1. мониториране на водно-електролитния баланс

5.2. приложение на интравенозен физиологичен разтвор; избягване на декстроза в ранния стадий след инсульта.

## **6. Мониториране на ниво на кръвната захар.**

- 6.1. Лечение с инсулин при ниво на кръвната захар  $>10$  mmol/l
- 6.2. при хипогликемия  $< 2.8$  mmol/l - вливане на декстроза и 10-20 % глюкоза.

**7. Наличие на пирексия** – температура над  $37.5$  C – лечение с Парацетамол, търсене на съпътстваща инфекция

## **II. СПЕЦИФИЧНО ЛЕЧЕНИЕ**

### **1. Тромболитична терапия**

- 1.1 тромболитична терапия с венозно приложение на рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор ( rtPA) (  $0.9$  mg /kg ТТ, максимум до  $90$  mg ) в 4,5- часов интервал от началото на исхемичния мозъчен инсулт. От дозата 10% се поставят болусно, а останалата чрез инфузия за 60 мин.
- 1.2. Интраартериална тромболитична терапия с rtPA – при проксимална оклузия на СМА
- 1.3. Артериална тромболиза се препоръчва при остра базиларна оклузия при специално подбрани пациенти.

### **2. Антиагрегантна терапия**

- 2.1. Аспирин/  $160-325$  мг/ в 48 интервал след исхемичен инсулт. Ако се планира или е проведена тромболитична терапия, не се прилага Аспирин в рамките на 24 часа.

### **3.Ранно антикоагулантно лечение с хепарин се препоръчва при:**

- 3.1. Пациенти с кардиоемболичен инсулт с повишен риск от реемболизация
- 3.2. Артериална дисекация или високостепенна стеноза преди хирургична интервенция

### **III. ЛЕЧЕНИЕ НА МОЗЪЧЕН ОТОК И ПОВИШЕНО ИНТРАКРАНИАЛНО НАЛЯГАНЕ**

#### **1. Хирургична декомпресивна терапия**

1.1. при пациенти от 18- 60 г. , NIHSS> 15, прогресивно нарушение на съзнанието, данни за инфаркт на КТ на глава от 50 % или повече от територията на СМА или > 145 куб.см на DWI и включване преди 45 час от началото на инсулта.

1.2. при обем заемащи церебеларни инфаркти

#### **2. Консервативно лечение**

2.1. повдигане на главата на пациента до 30 градуса

2.2. избягване на болкови стимули

2.3. нормализиране на телесната температура

2.4. подходяща оксигенация

2.5. поддържане на церебралното перфузионно налягане над 70 мм Hg

2.6. венозно приложение на Маннитол ( 25-50 g на всеки 3-6- часа)

2.7. болусно приложение на Тиопентал

2.8. лекостепенна хипотермия / 35 C/

### **IV . ЛЕЧЕНИЕ И ПРЕВЕНЦИЯ НА УСЛОЖНЕНИЯТА**

#### **1. Лечение на инфекциите с подходящи антибиотици**

#### **2. Превенция на аспирационна пневмония**

2.1. чести промени на позата в леглото и провеждане на пулмонална физикална терапия

2.2. хранене с назогастрална сонда или перкутанна ентрална гастростома

2.3. ранно раздвижване

#### **3. Превенция на дълбока венозна тромбоза и белодробна емболия**

3.1. ранно раздвижване

3.2. ранна рехидратация и приложение на компресиращ чорап

3.3. нискофракционирани хепарини, или ниски дози нефракциониран хепарин подкожно – при пациенти с висок риск / затлъстяване, диабет, предишен инсулт и т.н./

#### **4. Гърчове**

- 4.1. не се препоръчва профилактично приложение на антиконвулсанти на пациенти с инсулт, които нямат история за гърчове
- 4.2. при парциални или вторично генерализирани гърчове в острата фаза на исхемичния инсулт- приложение на антиконвулсанти за превенция на повторни гърчове

**5. Възбуда и обърканост** - като симптом на самия инсулт или постинсултно усложнение. Седацията и антипсихотичното лечение трябва да се предшества от адекватно лечение на подлежащата причина.

#### **6. Инконтиненция и инфекции на пикочните пътища**

- 6.1. избягване на профилактика с антибиотици
- 6.2. при диагностицирана пикочна инфекция- лечение с подходящи антибиотици.
- 6.3. при инконтиненция- консултация с подходящ специалист

#### **7. Хранене и орофарингеална дисфагия**

- 7.1. изследване на гълтателната функция
- 7.2. препоръчително е ранно започване на назогастрално хранене ( в рамките на 48 часа)
- 7.3. в първите две седмици от началото на инсулта не е показано хранене с перкутанна ентeрална гастростома.

#### **8. Рани от пролежаване и декубитуси.**

- 8.1. честа репозиция
- 8.2. оптимизиране на хранителния режим
- 8.3. употреба на овлажняващи кремове
- 8.4. приложение на антидекубитални дюшеци

### **V. РЕХАБИЛИТАЦИЯ**

#### **1. Условия за рехабилитация**



1.1. приложение на координирана мултидисциплинарна рехабилитация в отделенията за лечение на остри инсулти

1.2. ранно започване на рехабилитацията – в първите няколко дни.

1.3. продължаване и след изписване, през първата година след инсулта

**2. Елементи на рехабилитация**

2.1. препоръчва се физиотерапия

2.2. препоръчва се трудова терапия

**3. Препоръчва се изследване за дефицит на комуникацията**

**4. Препоръчва се изследване за когнитивен дефицит**

**5. Препоръчват се медикаментозна терапия и нелекарствени методи за подобряване на настроението**

**6. Лечение на постинсултана невропатна болка – антиконвулсантна или трициклична терапия**

**7. Изследване за депресия по време на хоспитализацията и по-късно, чрез проследяване**