

# Персонализация подходов к тромболитической терапии ишемического инсульта: предикторы эффективности

*М.А. Домашенко, М.Э. Гафарова, М.Ю. Максимова*

В статье представлен анализ данных литературы, а также собственных данных, посвященных предикторам эффективности применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена с целью реперфузии у пациентов с ишемическим инсультом. Сделан краткий обзор истории системного тромболизиса в России, представлены основные нормативные акты, регламентирующие порядок его проведения. Освещены основные прогностически значимые факторы, определяющие эффективность и безопасность проведения тромболизиса. Подчеркивается необходимость персонализированного подхода к проведению тромболитической терапии, что в конечном счете определяет прогноз исходов лечения и способствует разработке адекватных подходов к дальнейшему ведению пациентов с ишемическим инсультом.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, рекомбинантный тканевый активатор плазминогена, системный тромболизис, предиктор эффективности терапии, персонализированный подход.

Несмотря на всё многообразие подходов и препаратов, назначаемых пациентам в остром периоде ишемического инсульта (ИИ), только пять положений имеют наивысшие класс (I) и уровень доказательности (A) в отношении влияния на исход и прогноз заболевания: неотложная госпитализация больных с подозрением на инсульт в стационары с отделениями для лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК); назначение препаратов ацетилсалициловой кислоты в первые 48 ч после появления симптомов заболевания; проведение внутривенной (системной) тромболитической терапии (ТЛТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) тщательно отобраным пациентам в первые 4,5 ч ИИ; выполнение механической экстракции тромба с помощью стентов-ретриверов в первые 6 ч инсульта пациентам с подтвержденной окклюзией внутренней сонной артерии или проксимальных отделов (сегмент М1) средней мозговой артерии; декомпрессивная гемикраниэктомия для лечения отека головного мозга на фоне закупорки основного ствола средней мозговой артерии в первые 48 ч ИИ.

**Максим Алексеевич Домашенко** – канд. мед. наук, рук. регионального сосудистого центра ГБУЗ “Городская клиническая больница им. С.П. Боткина” Департамента здравоохранения города Москвы.

**Марина Эдуардовна Гафарова** – канд. мед. наук, врач-невролог ГБУЗ “Городская клиническая больница № 67 им. Л.А. Ворохобова” Департамента здравоохранения города Москвы.

**Марина Юрьевна Максимова** – профессор, зав. 2-м неврологическим отделением ФГБНУ “Научный центр неврологии”, Москва.

Контактная информация: Домашенко Максим Алексеевич, mdomashenko@gmail.com

“Золотым стандартом” реперфузионной терапии остается системный тромболизис. Так, даже в случае рассмотрения возможности выполнения эндоваскулярных реперфузионных методов лечения у пациентов, соответствующих критериям проведения внутривенной ТЛТ, согласно обновленным в 2015 г. североамериканским рекомендациям по лечению острого инсульта, необходимо выполнение именно ТЛТ [1].

Впервые в России системный тромболизис с использованием rtPA был внедрен в практику в клинике НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РГМУ им. Н.И. Пирогова на базе городской клинической больницы № 31 в 2005–2006 годах, с 2008 г. он применяется в Научном центре неврологии [2, 3]. Метод ТЛТ был одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития как новая медицинская технология (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2008/169 от 01.08.2008). С 2008 г. тромболизис является неотъемлемой составляющей при оказании медицинской помощи больным с инсультом в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний [4, 5].

Порядок проведения ТЛТ регламентирован приказом МЗ РФ № 389н от 06.07.2009 г. “Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения” (в редакции приказов МЗСР РФ № 44н от 02.02.2010 и № 357н от 27.04.2011) и приказом МЗ РФ № 928н от 15.11.2012 “Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения”.

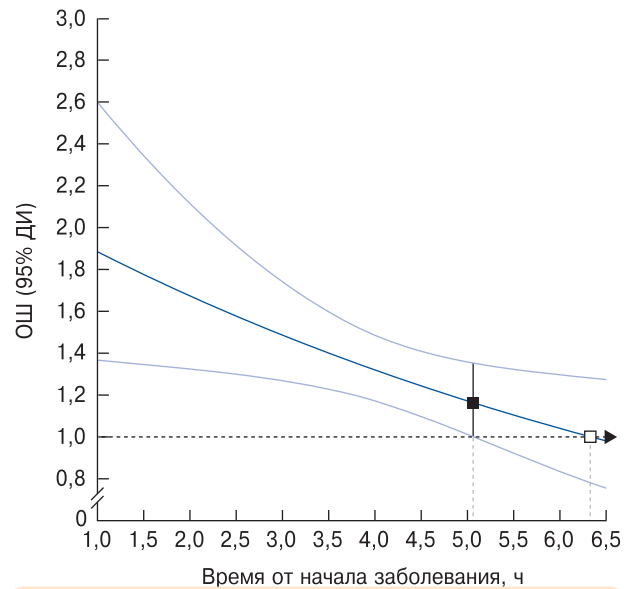
В 2014 г. Всероссийским обществом неврологов одобрены отечественные Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте [6].

Залогом успеха и безопасности системного тромболизиса является тщательное соблюдение протокола его проведения. Вместе с тем, как и в отношении любого метода лечения, возможно выделение прогностически благоприятных факторов, и наоборот, предикторов неэффективности и повышенного риска осложнений.

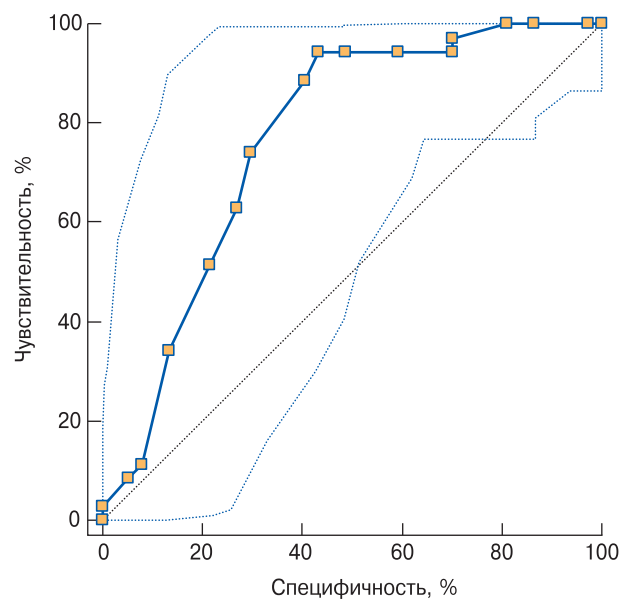
Ключевым фактором, определяющим эффективность внутривенной фибринолитической терапии rtPA (помимо проведения тромболизиса строго в рамках существующих протоколов), является временной фактор [7–9]. Наиболее раннее начало ТЛТ обуславливает большие ее эффективность и безопасность. На рис. 1 продемонстрировано большее отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ) для достижения пациентами полной функциональной независимости (показатель по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale – mRS) 0–1 балл) через 90 сут после инсульта при проведении ТЛТ в более короткие сроки, по данным последнего метаанализа [9].

Выраженность неврологической симптоматики является также неоспоримым фактором эффективности и безопасности системного тромболизиса. Вероятность достижения положительного эффекта системного тромболизиса выше у пациентов с показателем по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale – шкала инсультов Национальных институтов здоровья США) до 10 баллов и от 16 до 21 балла. Вместе с тем большая выраженность неврологической симптоматики не исключает возможности проведения ТЛТ, хотя и сопряжена с определенным риском неблагоприятного исхода [9]. На основании статистической оценки результатов системного тромболизиса у 70 пациентов, проходивших стационарное лечение в Научном центре неврологии, нами был проведен ROC-анализ (рис. 2). Площадь под ROC-кривой (AUC) для показателя по шкале NIHSS перед выполнением ТЛТ составила  $0,766 \pm 0,058$  (95% ДИ 0,65–0,86;  $p < 0,001$ ). Оптимальными пороговыми значениями показателя по шкале NIHSS для прогнозирования наступления неблагоприятного функционального исхода (показатель по шкале mRS 3 балла и более через 90 дней после ИИ) в случае проведения ТЛТ явились значения более 12 баллов (чувствительность 94%, специфичность 57%).

Традиционно возраст пациентов рассматривают как предиктор эффективности и безопасности тромболизиса. Действительно, системный тромболизис эффективнее у пациентов моложе 75 лет, однако более старший возраст также не является ограничением к его проведению, но требует более тщательного взвешивания потенциальных рисков [8–11]. Так, пожилой возраст служит одним из ключевых факторов риска развития симптомной геморрагической трансформации на фоне ТЛТ [12, 13].



**Рис. 1.** Функциональный исход системной ТЛТ в зависимости от сроков ее проведения.



**Рис. 2.** ROC-кривая для показателя по шкале NIHSS как предиктора неблагоприятного исхода системной ТЛТ.

Относительно дискуссионными остаются вопросы, касающиеся объема и характера тромба и эффективности ТЛТ. Протяженные, сложные по составу тромбы крупных интрацеребральных артерий менее подвержены реканализации при внутривенном использовании rtPA [14]. Действительно, вероятность успешного восстановления просвета окклюзированной средней мозговой артерии в сегменте M2 существенно выше (по мнению разных авторов, варьирует от 30,8 до 77,0%), чем реканализации внутренней сонной артерии (где этот показатель на фоне системного тромболизиса составляет 4–35%) [15, 16]. Размеры тромба в интракраниальном отделе внутренней сонной

ROC-анализ оценки показателей общего анализа крови как предикторов неблагоприятного исхода системной ТЛТ

Показатель	Значение	Площадь под ROC-кривой (AUC)	95% ДИ	p	Чувствительность, %	Специфичность, %
Нейтрофилы	$>7,8 \times 10^9/\text{л}$	$0,71 \pm 0,07$	0,57–0,83	0,003	45,5	90,6
Лимфоциты	$<1,8 \times 10^9/\text{л}$	$0,68 \pm 0,08$	0,53–0,79	0,020	81,8	59,4

артерии или проксимальном (M1) сегменте средней мозговой артерии более 8 мм сводят вероятность успешного восстановления их просвета на фоне системного введения rtPA к нулю, однако при протяженности тромба 2 мм и менее шансы успешной реканализации превышают 90% [17]. В отношении морфологической структуры тромба следует отметить, что свежие красные тромбы, состоящие из сетей фибрина, более чувствительны к действию тромболитиков, что подтверждается быстрым и успешным лизисом венозных тромбов по сравнению с артериальными, где преобладают морфологически белые тромбы; в то же время при большом содержании фибриногена и липидов тромб более устойчив к лизису [18, 19]. Однако на сегодняшний день не существует ни ультразвуковых, ни нейровизуализационных способов быстрой прижизненной диагностики состава тромба, вызвавшего закупорку интрацеребральных артерий. Вместе с тем в мире начаты работы по клинико-нейровизуализационному и клинико-лабораторному сопоставлению с морфологическим исследованием тромбов, не лизировавшихся при внутривенном введении гПА, полученных после эндоваскулярной тромбэктомии или посмертно у пациентов после системного тромболитика.

Наконец, определенный интерес представляют наши собственные данные в отношении прогностической значимости показателей общего анализа крови – количественного содержания нейтрофилов и лимфоцитов – у пациентов с ИИ, которым выполнялась ТЛТ (таблица). При проведении ROC-анализа результатов ТЛТ у 70 пациентов с ИИ было установлено, что повышенное содержание нейтрофилов и/или пониженное содержание лимфоцитов в периферической крови перед проведением системного тромболитика с высокой чувствительностью и специфичностью являются предикторами неблагоприятного функционального исхода ИИ (оценка по шкале mRS 3 балла и более спустя 90 сут после инсульта).

В заключение следует отметить, что патогенетический подтип ИИ не влияет на эффективность системного тромболитика [20], как считалось ранее.

Таким образом, ТЛТ является высокоэффективной у определенной категории пациентов с ИИ. Персонализированный подход к ее проведению может помочь в прогнозе исходов терапии и, тем самым, в разработке адекватных подходов к дальнейшему ведению пациентов.

### Список литературы

1. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J., Coffey C.S., Hoh B.L., Jauch E.C., Johnston K.C., Johnston S.C., Khalessi A.A., Kidwell C.S., Meschia J.F., Ovbiagele B., Yavagal D.R.; American

- Heart Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2015; STR.0000000000000074. Published online before print June 29.
2. Сковрцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В., Бодыхов М.К., Шамалов Н.А., Сидоров А.М., Киреев А.С., Рамазанов Г.Р., Якимович П.В. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2006; 106(12): 24–31.
3. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А., Кистенев Б.А., Коновалов Р.Н., Брюхов В.В., Кротенкова М.В., Суслина З.А. Системный медикаментозный тромболитизис в острейшем периоде ишемического инсульта. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2008; 2: 5–12.
4. Сковрцова В.И., Стаховская Л.В., Иванова Г.Е. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации. В кн.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции "Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями". Ярославль, 2011: 13–32.
5. Шамалов Н.А. Проблемы и перспективы реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в России. Фарматека 2015; 9: 14–19.
6. Всероссийское общество неврологов. Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте. М., 2015. Доступно по: <http://stop-insult.ru/uploads/default/files/Протокол%20ТЛТ%202015.pdf> Ссылка активна на 23.11.2016.
7. Lees K.R., Bluhmki E., von Kummer R., Brott T.G., Toni D., Grotta J.C., Albers G.W., Kaste M., Marler J.R., Hamilton S.A., Tilley B.C., Davis S.M., Donnan G.A., Hacke W.; ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET rt-PA Study Group; Allen K., Mau J., Meier D., del Zoppo G., De Silva D.A., Butcher K.S., Parsons M.W., Barber P.A., Levi C., Bladin C., Byrnes G. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. Lancet 2010; 375(9727): 1695–1703.
8. IST-3 collaborative group; Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I., Dennis M., Cohen G., Murray G., Innes K., Venables G., Czlonkowska A., Kobayashi A., Ricci S., Murray V., Berge E., Slot K.B., Hankey G.J., Correia M., Peeters A., Matz K., Lyrer P., Gubitz G., Phillips S.J., Arauz A. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the Third International Stroke Trial [IST-3]): a randomised controlled trial. Lancet 2012; 379(9834): 2352–2363.
9. Emberson J., Lees K.R., Lyden P., Blackwell L., Albers G., Bluhmki E., Brott T., Cohen G., Davis S., Donnan G., Grotta J., Howard G., Kaste M., Koga M., von Kummer R., Lansberg M., Lindley R.I., Murray G., Olivot J.M., Parsons M., Tilley B., Toni D., Toyoda K., Wahlgren N., Wardlaw J., Whiteley W., del Zoppo G.J., Baigent C., Sandercock P., Hacke W.; Stroke Thrombolysis Trialists' Collab. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. Lancet 2014; 384(9958): 1929–1935.
10. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. N Engl J Med 1995; 333(24): 1581–1587.

11. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1317–1329.
12. Lansberg M.G., Thijs V.N., Bammer R., Kemp S., Wijman C.A., Marks M.P., Albers G.W.; DEFUSE Investigators. Risk factors of symptomatic intracerebral hemorrhage after tPA therapy for acute stroke. *Stroke* 2007; 38(8): 2275–2278.
13. Шамалов Н.А. Оптимизация реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012; 47с.
14. Urbach H., Hartmann A., Pohl C., Omran H., Wilhelm K., Flacke S., Schild H.H., Klockgether T. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? *Neuroradiology* 2002; 44(8): 695–699.
15. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N., Menon B., Bal S., Kochar P., Watson T., Goyal M., Demchuk A.M. Low rates of acute recanalization with intravenous recombinant tissue plasminogen activator in ischemic stroke: real-world experience and a call for action. *Stroke* 2010; 41(10): 2254–2258.
16. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M., Yeatts S.D., Khatri P., Hill M.D., Jauch E.C., Jovin T.G., Yan B., Silver F.L., von Kummer R., Molina C.A., Demaerschalk B.M., Budzik R., Clark W.M., Zaidat O.O., Malisch T.W., Goyal M., Schonewille W.J., Mazighi M., Engelter S.T., Anderson C., Spilker J., Carrozzella J., Rycckborst K.J., Janis L.S., Martin R.H., Foster L.D., Tomsick T.A.; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368(10): 893–903.
17. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U., Stingle R., Deuschl G., Jansen O. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42(6): 1775–1777.
18. del Zoppo G.J., Poeck K., Pessin M.S., Wolpert S.M., Furlan A.J., Ferbert A., Alberts M.J., Zivin J.A., Wechsler L., Busse O. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32(1): 78–86.
19. Mori E., Yoneda Y., Tabuchi M., Yoshida T., Ohkawa S., Ohsumi Y., Kitano K., Tsutsumi A., Yamadori A. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid territory stroke. *Neurology* 1992; 42(5): 976–982.
20. Гафарова М.Э. Гемостатические и гемореологические факторы при тромболитической терапии ишемического инсульта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015; 28с.

## Personalization of Intravenous Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke: Efficacy Predictors

*M.A. Domashenko, M.E. Gafarova, and M. Yu. Maksimova*

In the paper, analysis of literature, and of our own data, on efficacy predictors for recombinant tissue-type plasminogen activator for reperfusion in ischemic stroke patients is provided. A brief review of history of systemic thrombolysis in Russia is made; main regulations of systemic thrombolysis procedure are provided. Essential predictive factors relevant for efficacy and safety of thrombolysis are illustrated. The need for personalized thrombolytic therapy is emphasized; this ultimately determines treatment outcomes and facilitates development of adequate approaches to further patient management in ischemic stroke patients.

**Key words:** acute ischemic stroke, recombinant tissue-type plasminogen activator, systemic thrombolysis, treatment efficacy predictor, personalized approach.



Продолжается подписка  
на научно-практический журнал

“**НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ**”

Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 840 руб., на один номер – 420 руб. Подписной индекс 81610.

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.  
Редакционную подписку на любой журнал издательства “Атмосфера”  
можно оформить на сайте <http://atm-press.ru> или по телефону: (495) 730-63-51