

Н.А. Шамалов, Г.Р. Рамазанов, К.В. Анисимов, В.И. Скворцова

Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта  
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздравсоцразвития, Москва

## Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов [shamalov@gmail.com](mailto:shamalov@gmail.com)

Contact: Nikolai Anatolyevich Shamalov [shamalov@gmail.com](mailto:shamalov@gmail.com)

Широкая распространенность инсульта, высокий процент инвалидизации и смертности обуславливают важное медицинское и социальное значение данного заболевания. Новые подходы к лечению ишемического инсульта включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить его объем, т.е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита.

В соответствии с рекомендациями Европейской инсультной организации — ESO (класс доказательности I, уровень A) и Американской инсультной ассоциации — ASA (класс доказательности I, уровень B) системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) является наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в первые 4,5 ч после развития симптоматики [1, 2].

Безопасность и эффективность системного тромболитика при ишемическом инсульте с помощью rt-PA изучали в ряде крупных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических испытаний.

Исследование NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) было первым рандомизированным плацебоконтролируемым испытанием, доказавшим безопасность и эффективность системной ТЛТ при помощи rt-PA в первые 3 ч после развития заболевания. Вероятность отсутствия нарушений дееспособности или сохранения минимальных расстройств спустя 3 мес после инсульта была как минимум на 30% больше у пациентов, получавших rt-PA, чем у больных, получавших плацебо. Несмотря на увеличение частоты симптомной геморрагической трансформации, у пациентов, получивших rt-PA, по сравнению с больными, получившими плацебо (6,4% против 0,6%;  $p=0,001$ ), достоверных различий в уровне летальности не выявлено (17% при использовании rt-PA и 21% — плацебо;  $p=0,3$ ) [3]. Результаты данного исследования позволили Инспекции по контролю за качеством пищевых и лекарственных продуктов США (Food and Drug Administration — FDA) одобрить системную ТЛТ с помощью rt-PA в качестве метода лечения ишемического инсульта.

В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях ECASS I (European Cooperative Stroke Study) и ECASS II [4, 5] оценивали безопасность и эффективность применения rt-PA в разных дозах (ECASS I — 1,1 мг/кг; ECASS II — 0,9 мг/кг) в сроки до 6 ч после развития ишемического инсульта. Результаты ECASS I и ECASS II, касаю-

щиеся безопасности применения rt-PA, были сопоставимы с таковыми, полученными в исследовании NINDS, однако в отношении эффективности не выявлено достоверных различий между основной группой и группой плацебо. На основании данных исследования ECASS I [4] было высказано предположение о том, что применение rt-PA в дозах, превышающих 0,9 мг/кг массы тела, может приводить к увеличению частоты развития внутричерепных кровоизлияний и как следствие — к более высокой летальности.

Две части исследования ATLANTIS (A и B) проводили с целью оценки безопасности и эффективности применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в сроки до 5 ч после развития заболевания. При этом не выявлено существенного положительного эффекта rt-PA по сравнению с плацебо, терапию начинали через 3–5 ч после развития заболевания [6]. В подгруппах пациентов, которые получали rt-PA или плацебо в течение 3 ч после развития инсульта, применение rt-PA сопровождалось большей вероятностью развития благоприятного исхода через 90 дней ( $p=0,01$ ).

Метаанализ исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS A и B [7] показал, что применение rt-PA у пациентов с ишемическим инсультом в интервале до 3 ч после начала заболевания приводит к снижению вероятности развития летального исхода или зависимости от окружающих к концу 90-х суток. Шанс остаться независимым в повседневной жизни после применения rt-PA в течение 3 ч после начала заболевания повышается на 50% (по сравнению с плацебо). Также было показано, что применение rt-PA у больных с ишемическим инсультом в рамках 3-часового терапевтического окна не сопровождается повышением частоты смертельных исходов, несмотря на увеличение частоты развития внутричерепных кровоизлияний (по сравнению с плацебо). Объединенный анализ продемонстрировал, что вероятность благоприятного исхода в случае применения rt-PA тем выше, чем раньше была начата тромболитическая терапия. За пределами 3-часового терапевтического окна (до 4,5 ч после начала заболевания) сохранялась вероятность благоприятного исхода (отношение шансов — ОШ 1,34; 95% ДИ 1,04–1,72); позже (от 4,5 до 6 ч) тромболитизис был неэффективен (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,84–1,29). Данное теоретическое обоснование эффективности системной ТЛТ в первые 4,5 ч явилось предпосылкой проведения следующего Европейского кооперативного исследования острого инсульта (ECASS III), завершеного в 2008 г. [7].

Как показали результаты данного исследования, применение rt-PA в сроки до 4,5 ч после начала заболевания увеличивает количество пациентов с благоприятными функциональными исходами по сравнению с плацебо (52,4% против 45,2%; ОШ 1,34; 95% ДИ 1,0–1,65;  $p<0,05$ )

[8]. Частота развития внутричерепных кровоизлияний была значительно выше у лиц, получивших rt-PA, по сравнению с таковыми, получившими плацебо (27,0% против 17,6%;  $p=0,001$ ); частота развития симптомных внутричерепных кровоизлияний также была выше у получивших rt-PA по сравнению с плацебо (2,4% против 0,2%;  $p=0,008$ ). По частоте развития летальных исходов различий между группами rt-PA и плацебо не выявлено (7,7% против 8,4%;  $p=0,68$ ).

На основании результатов ECASS III был осуществлен пересмотр Европейских и Американских рекомендаций по лечению ишемического инсульта: продолжительность терапевтического окна при проведении системного тромболизиса была увеличена до 4,5 ч [1, 2]. 25.05.2011 г. в Российской Федерации были внесены соответствующие изменения в инструкцию к препарату алтеплазе, согласно которым выполнение системной ТЛТ стало возможно в первые 4,5 ч после начала заболевания.

Исследования (MAST-I, MAST-E, AST), в которых для проведения тромболизиса при инсульте использовали стрептокиназу, были остановлены досрочно из-за высокой частоты развития симптомных геморрагических трансформаций [9–11].

Изучение другого фибринолитика, полученного из слюны летучих мышей (десмотеплазы), более фибринспецифичного и менее нейротоксичного по сравнению с rt-PA, проводилось в исследованиях DEDAS [12], DIAS I [13] и DIAS II [14]. Десмотеплазу вводили через 3–9 ч после начала заболевания при выявлении области перфузионно-диффузионного несоответствия (DWI-PWI mismatch) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга перед началом лечения. Первая часть исследования DIAS I, в которой пациенты получали 25; 37,5 или 50 мг препарата либо плацебо, была досрочно остановлена из-за высокой частоты симптомных внутричерепных кровоизлияний в группе десмотеплазы (26,7%). Во второй части исследования использовали меньшие дозы препарата (62,5; 90 и 125 мкг/кг), что привело к значительному снижению частоты симптомной геморрагической трансформации (2,2%). Реканализация в группе, получавшей десмотеплазу (125 мкг/кг), наблюдалась в 71,4% случаев, в то время как в группе плацебо — только в 19,2% ( $p=0,0012$ ). Благоприятные исходы заболевания к 90-му дню выявлены у 22,2% пациентов в группе плацебо и у 13,3% больных основной группы при применении дозы 62,5 мкг/кг ( $p=0,757$ ) и у 60,0% при введении дозы 125 мкг/кг ( $p=0,0090$ ). Таким образом, было показано, что применение десмотеплазы в промежутке от 3 до 9 ч после развития ишемического инсульта у пациентов с верифицированным МРТ перфузионно-диффузионным несоответствием ассоциируется с большей частотой реканализации и хорошими клиническими исходами заболевания по сравнению с группой плацебо.

В исследовании DEDAS [12], в которое было включено 37 пациентов, больные получали десмотеплазу в дозе 90 или 125 мкг/кг либо плацебо. Обязательным критерием включения также было наличие при МРТ головного мозга перфузионно-диффузионного несоответствия. Реканализация наблюдалась у 37,5% пациентов, получивших плацебо, у 18,2% — десмотеплазу в дозе 90 мкг/кг и у 53,3% — в дозе 125 мкг/кг.

Однако при дальнейшем исследовании десмотеплазы в рамках рандомизированного плацебоконтролируемого испытания DIAS II [14] не были подтверждены безопас-

ность и эффективность данного фибринолитика. В исследование было включено 186 пациентов с ишемическим инсультом, у которых после развития симптоматики прошло не более 9 ч. Больные, включенные в исследование, были рандомизированы в три группы и получали десмотеплазу в дозе 95 мкг/кг (57 пациентов) либо в дозе 125 мкг/кг (66) или плацебо (63). Благоприятные клинические исходы заболевания к 90-му дню в группах, получивших десмотеплазу в дозе 95 и 125 мкг/кг, наблюдались у 47% (у 27) и 36% (у 24) пациентов соответственно. В группе плацебо благоприятные клинические исходы к 90-му дню заболевания выявлялись в 46% (у 29) случаев. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний при использовании десмотеплазы в дозе 95 и 125 мкг/кг составила 3,5 и 4,5% соответственно. В группе плацебо данное осложнение не наблюдалось ни у одного пациента.

Таким образом, в настоящее время rt-PA является единственным препаратом с доказанными безопасностью и эффективностью при ишемическом инсульте.

Наиболее радикальными подходами к лечению острого ишемического инсульта являются разрабатываемые в последнее время методы селективного внутриартериального тромболизиса и тромбоземболизомии. Данные методики базируются на возможностях и технологических приемах церебральной ангиографии, с помощью которой осуществляются не только диагностические исследования, но и различные рентгенохирургические вмешательства на сосудах мозга. Селективный тромболизис является методом выбора в тех случаях, когда фибринолитическая терапия может быть начата через 4,5–6 ч после начала заболевания при ишемическом инсульте в каротидном бассейне и через 9–12 ч при окклюзии основной артерии, а также в ситуациях, когда системный тромболизис оказывается неэффективным (не наблюдается клинического улучшения к концу его проведения).

Внутриартериальное введение rt-PA и других фибринолитиков изучали в ряде исследований, таких как PROACT [16], EMS [17], IMS [18], IMS II [19].

Первым исследованием, доказавшим эффективность и безопасность внутриартериальной ТЛТ при ишемическом инсульте, было двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PROACT [16], в котором активатор плазминогена (рекомбинантная проурокиназа, r-уро-UK) вводили внутриартериально пациентам с ишемическим инсультом в первые 6 ч после начала заболевания. В исследование было включено 40 больных с ишемическим инсультом с ангиографически подтвержденной окклюзией проксимального сегмента СМА (M1- или M2-сегменты). Симптомные внутричерепные кровоизлияния зарегистрированы в 15,4% случаев в основной группе и в 7,1% случаев в группе плацебо. Частичная или полная реканализация в течение 120 мин после начала терапии достигнута у получивших рекомбинантную проурокиназу в 15 (57,7%) из 26 случаев, в группе плацебо — только в 2 (14,3%) из 14. По данным ангиографии у 5 пациентов основной группы была достигнута полная реканализация, в то время как в группе плацебо ее не удалось добиться ни в одном случае. Исследование показало, что частота реканализаций в основной группе была выше, чем в группе плацебо; статистически значимых межгрупповых различий по частоте геморрагических трансформаций, явившихся причиной неврологического ухудшения, не выявлено. На основании этого констатировано, что внутриартериальное вве-

*Результаты ТЛТ при ишемическом инсульте в Российской Федерации (2009–2010 гг.) и по данным крупных исследований (NINDS, ECASS III, SITS-MOST)*

Показатель	Российская Федерация	NINDS	ECASS III	SITS
Средний балл по шкале NIH при поступлении	13,5	14	10,7	12
Хорошее функциональное восстановление (балл по модифицированной шкале Рэнкина 0–2), %	52,1	—	52,4	54,8
Симптомная геморрагическая трансформация, %	7,2	6,4	2,4	6,8
Летальность через 3 мес, %	16,4	17,7	7,7	11,3

ление рекомбинантной проурокиназы при ишемическом инсульте в течение 6 ч после развития симптоматики — эффективный и безопасный метод лечения.

Целью исследования EMS [17] явилось сравнение эффективности комбинированной и внутриаартериальной ТЛТ. Была доказана безопасность комбинированной ТЛТ при лечении ишемического инсульта.

В нерандомизированном исследовании IMS [18], в которое было включено 80 пациентов, оценивали безопасность и эффективность комбинированной ТЛТ. Летальность в течение 90 дней после ее проведения составила 16% и была значительно более низкой, чем в группе плацебо (24%), и сопоставимой с соответствующим показателем в основной группе (17%) исследования NINDS. Симптомные внутричерепные кровоизлияния наблюдались в 6,3% случаев, что также оказалось сопоставимым с данными исследования NINDS, в котором подобное осложнение зарегистрировано в 6,6% случаев. У пациентов, включенных в исследование IMS, отмечалось большее количество благоприятных исходов по сравнению с группой плацебо в исследовании NINDS. Летальность и частота развития симптомных внутричерепных кровоизлияний в исследовании IMS (16,0 и 6,3% соответственно) были сравнимы с таковыми в исследовании NINDS (17,0 и 6,4% соответственно).

С целью дальнейшего изучения безопасности комбинированной ТЛТ при ишемическом инсульте проведено открытое сравнительное нерандомизированное исследование IMS II [19], в которое вошел 81 больной. Трехмесячный уровень летальности в этом исследовании составил 16%. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний (9,9%) оказалась сопоставимой с таковой в ходе исследования NINDS (6,6%). Было показано, что в результате комбинированного применения тромболитика в большем числе случаев наблюдается хорошее восстановление (по сравнению с основной группой исследования NINDS). Цель продолжающегося в настоящее время исследования IMS III [20] — сравнение эффективности комбинированной и системной ТЛТ, до 2012 г. в него планируется включить 900 больных.

Метаанализ 27 исследований, опубликованный в 2001 г., подтвердил, что в группе внутриаартериальной ТЛТ чаще по сравнению с плацебо отмечались лучшие функциональные исходы (41,5 против 23% соответственно) [21]. И хотя частота симптомных внутримозговых кровотечений в группе тромболитика была выше (9,5% — основная группа, 3% — группа плацебо), летальность продемонстрировала обратный результат (40% — в группе плацебо, 27,2% — в группе ТЛТ). В последнем же метаанализе [22] было убедительно

показано, что внутриаартериальный фибринолиз достоверно чаще не только приводит к хорошей степени функционального восстановления (0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина), но и увеличивает количество больных с очень хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина). Несмотря на более высокую частоту развития внутричерепных геморрагий в основной группе, включая симптомные, здесь также не наблюдалось достоверных различий между группами.

В настоящее время более эффективной по сравнению с внутриаартериальным тромболитиком является методика механической реканализации пораженного участка артерии специальным инструментом — тромбэMBOLЭКТОМИЯ. Данное вмешательство также выполняется в условиях рентгенологической операционной. Преимуществами механической реканализации являются минимизация риска системных геморрагических осложнений, возможность воздействия на тромб или эмбол после безуспешного внутривенного тромболитика. К настоящему времени опубликованы результаты исследований, в которых использовали такие устройства, как MERCI, PENUMBRA, CATCH и др. [23–25]. На российском рынке представлено устройство CATCH.

Впервые в Российской Федерации методы системного и селективного внутриаартериального тромболитика были внедрены в клинике НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РГМУ на базе ГКБ №31 в 2005–2006 гг. [26, 27]. 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. тромболитик является неотъемлемой частью оказания 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 [28].

Как показал анализ данных госпитального регистра, в 2009–2010 гг. в 95 первичных и региональных центрах выполнено 1068 процедур системного тромболитика (2,15% всех больных с ишемическим инсультом, поступивших в данные центры за анализируемый период; см. таблицу). В целом показатели безопасности и эффективности внедрения ТЛТ в Российской Федерации были сопоставимы с результатами наиболее крупных исследований и регистра SITS-MOST. Более высокие показатели симптомной геморрагической трансформации и летальности по сравнению с ECASS III и SITS-MOST, вероятно,

связаны с исходно более тяжелым неврологическим дефицитом по шкале инсульта NIH при поступлении (13,5 баллов против 10,7 и 12 соответственно).

Таким образом, новые технологии реперфузионной терапии в первые часы ишемического инсульта активно

внедряются в нашей стране, качественно изменяя подходы к ведению больных и достоверно улучшая исходы заболевания, что выражается в снижении летальности и достоверном увеличении числа пациентов с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций.

## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.eso-stroke.org>
2. Del Zoppo G.J., Saver J.L., Jauch E.C. et al. Jr and on behalf of the American Heart Association Stroke Council. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator. A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2009;40:2945.
3. Powers J.W. Tissue Plasminogen Activator For Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 1995;333(24):1581—87.
4. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. For the ECASS Study Group. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke: The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274(13):1017—25.
5. Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. For the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352(9136):1245—51.
6. Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. For the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1999;282:2019—26.
7. The ATLANTIS, ECASS, AND NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768—74.
8. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. For the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317—29.
9. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial — Italy (Mast-I) Group. *Lancet* 1995;346(8989):1509—14.
10. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicentre Acute Stroke Trial — Europe Study Group. *N Engl J Med* 1996;335(3):145—50.
11. Yasaka M., Chambers B.R., Davis S.M. et al. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. Australian Streptokinase Trial Study Group. *Neurology* 1998;50(3):626—32.
12. Furlan A.J., Eyding D., Albers G.W. et al. For the DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): Evidence of Safety and Efficacy 3 to 9 Hours After Stroke Onset. *Stroke* 2006;37:1227—31.
13. Hacke W., Albers G., Al-Rawi Y. et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS). A Phase II MRI — Based 9-Hour Window Acute Stroke Thrombolysis Trial With Intravenous Desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66—73.
14. *The Lancet Neurology* 2009;8(2):141—50.
15. [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com)
16. Del Zoppo G.J., Higashida R.T., Furlan A.J. et al. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke* 1998;29:4—11.
17. Lewandowski C.A., Frankel M., Tomsick T.A. et al. Combined Intravenous and Intra-Arterial r-TPA Versus Intra-Arterial Therapy of Acute Ischemic Stroke. Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. *Stroke* 1999;30:2598—605.
18. Combined Intravenous and Intra-arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. The IMS Study Investigators. *Stroke* 2004;35:904—12.
19. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127—35.
20. [www.ims3.org](http://www.ims3.org)
21. Lisboa R.C., Jovanovic B.D., Alberts M.J. Analysis of the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002;33:2866—71.
22. Lee M., Hong K.S., Saver J.L. Efficacy of Intra-Arterial Fibrinolysis for Acute Ischemic Stroke Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2010;41:932—7.
23. Starkman P.S., Duckwiler G.R., Grobelny T. et al. A Phase I Study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke* 2004;35:2848—54.
24. Smith W.S., Sung G., Saver J. et al. For the Multi MERCI Investigators. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke* 2008;39:1205—12.
25. The 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* 2009;40:2761—8.
26. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. *Журн неврол и психиатр* 2006;106(12):24—31.
27. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Волынский Ю.Д. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболитизиса при лечении ишемического инсульта у больных с окклюзией артерий крупного калибра. *Журн неврол и психиатр* 2006;106(12):32—40.
28. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Анисимов К.В. и др. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации. *Журн неврол и психиатр* 2010;12(2):17—22.