



Потенциальное место Фортелизина в работе регионального сосудистого центра

С докладом на эту тему в ходе Межрегиональной научно-практической конференции неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (2 апреля 2022 г.) выступила Дина Рустемовна ХАСАНОВА, д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов Казанского государственного медицинского университета, главный внештатный ангионевролог Минздрава Республики Татарстан.

Как показывает мировой опыт, реперфузионная терапия при остром ишемическом инсульте (ОИИ) является одним из самых мониторируемых показателей, отражающих качество работы по оказанию помощи пациентам с инсультом на госпитальном этапе. Это прежде всего обусловлено эффективностью и высокой степенью доказательности данной технологии. Согласно обновленным рекомендациям Европейской инсультной организации (European Stroke Organisation, ESO-2021) и клиническим рекомендациям Минздрава России (2021), современные разрешенные реперфузионные технологии включают внутривенный медикаментозный тромболизис (внутривенную тромболитическую терапию, ВВТЛТ), механическую тромбэмболизацию (региональный сосудистый центр, РСЦ), этапную реперфузию (rtPA-bridging) при окклюзии крупного сосуда, предусматривающую проведение ВВТЛТ и последующую механическую реканализацию. Результаты тысячи клинических исследований с участием 8 млн пациентов с ОИИ подтверждают, что реперфузионная терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена алтеплаза в дозе 0,9 мг/кг в первые 4,5 часа от начала

заболевания способствует функциональному восстановлению больных, вплоть до полного выздоровления. В оказании помощи пациентам с подозрением на ОИИ важную роль играет их быстрая транспортировка в лечебное учреждение, а также своевременное проведение реперфузионной терапии, частью которой является этапная реперфузия. Согласно американским (American Heart Association/American Stroke Association, АНА/АА-2018) и европейским (ESO-2019) рекомендациям, этапная реперфузия показана пациентам с окклюзией крупных церебральных артерий головного мозга (ВСА, СМА М1, позвоночной и базиллярной артерий), попадающих в «терапевтическое окно» проведения как внутривенного тромболизиса, так и тромбэкстракции (ТЭ). В них также сказано, что если проведение ВВТЛТ возможно, сделать это нужно до ТЭ. По оценкам, несмотря на расширение временных критериев для ВВТЛТ и ТЭ, значение временного фактора остается ведущим^{1, 2}. Не случайно в проекте новых клинических рекомендаций «Ишемический инсульт и ТИА» (2022) четко прописано, что при наличии показаний тромбэкстракция должна выполняться как можно раньше, независимо от про-

ведения, срока окончания и клинического эффекта ВВТЛТ. В свою очередь при наличии показаний внутривенный тромболизис следует осуществлять как можно раньше, независимо от применения ТЭ, не задерживая внутрисосудистое вмешательство. По-прежнему дискуссионным остается вопрос, касающийся необходимости проведения ВВТЛТ перед ТЭ. Однако преимущество этапной реперфузии перед моно-тромбэкстракцией подкреплено солидной доказательной базой. Подтверждение тому – метаанализ 13 клинических исследований³. Систематический обзор восьми когортных проспективных наблюдательных исследований, данные 26 ретроспективных наблюдательных исследований и четыре ретроспективных анализа рандомизированных клинических исследований показали, что у пациентов, которым проводился внутривенный тромболизис в комбинации с моно-тромбэкстракцией, вероятность функциональной независимости при выписке и через три месяца после нее выше, а шансы летального исхода ниже, чем у пациентов, которым выполнялась только моно-тромбэкстракция⁴⁻⁶. В системе задней циркуляции отмечалась тенденция к пре-

¹ Meretoja A., Keshkaran M., Saver J.L., et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. Stroke. 2014; 45 (4): 1053–1058.

² Meretoja A., Keshkaran M., Tatlisumak T., et al. Endovascular therapy for ischemic stroke: save a minute – save a week. Neurology. 2017; 88 (22): 2123–2127.

³ Mistry E.A., Mistry A.M., Nakawah M.O., et al. Mechanical thrombectomy outcomes with and without intravenous thrombolysis in stroke patients: a meta-analysis. Stroke. 2017; 48 (9): 2450–2456.

⁴ Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019; 50 (12): e344–e418.

⁵ Katsanos A.H., Malhotra K., Goyal N., et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. Ann. Neurol. 2019; 86 (3): 395–406.

⁶ Chalos V., LeCouffe N.E., Uyttenboogaart M., et al. Endovascular treatment with or without prior intravenous alteplase for acute ischemic stroke. J. Am. Heart Assoc. 2019; 8 (11): e011592.



Межрегиональная научно-практическая конференция неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ (XX Северная школа)

имущественно этапной реперфузии перед монотромбэкстракцией⁷.

Эффективность реперфузионной терапии у пациентов с ОИИ связана с организацией системы оказания помощи, направленной на минимизацию временных потерь. При госпитализации время на этапе «дверь – первоначальный осмотр» должно составлять 10 минут, до начала КТ-сканирования – 15 минут. Время от КТ-сканирования до пункции бедренной артерии не должно превышать 60 минут.

Сложность этапной реперфузии может быть обусловлена дистальной миграцией тромба. Однако результаты исследования ASTER показали, что нет существенных различий в клиническом исходе между группой с миграцией тромба и группой без миграции тромба⁸. Поэтому сочетание ВВТЛТ и ТЭ считается стандартом медицинской помощи для пациентов с острыми окклюзиями крупных сосудов в течение четырех с половиной часов после появления симптомов.

Медикаментозный внутривенный тромболизис вошел в рутинную практику сосудистых центров. Между тем поиск возможностей оптимизации ТЛТ для улучшения исходов и уменьшения осложнений при использовании реперфузионной технологии продолжается. В качестве перспективного направления исследуется интратетинальный rtPA-тромболизис, однако алтеплаза пока не зарегистрирована для внутритетинального введения. Изучаются новые фибринолитики. Исследование EXTEND показало, что тенектеплаза превосходит алтеплазу в клинических исходах при этапной реперфузии⁹. Но тенектеплаза не зарегистрирована в нашей

стране для лечения пациентов с ишемическим инсультом.

В настоящее время в России для ТЛТ при ишемическом инсульте зарегистрированы три препарата: два препарата алтеплазы (Актилизе и Ревелиза) и Фортелизин – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы.

Фортелизин – инновационная молекула иммуногенной стафилокиназы, полученная с помощью генно-инженерной технологии из *Escherichia coli*. В молекуле стафилокиназы были заменены аминокислоты в иммунодоминантном эпитопе белка, в результате при повторном введении препарата антитела не образуются. Стафилокиназа (Фортелизин) относится к третьему поколению фибринолитиков и характеризуется высокой фибрино-носелективностью¹⁰. Тот факт, что Фортелизин является болюсным тромболитическим препаратом с фиксированной дозировкой независимо от массы тела, следует рассматривать как еще одно преимущество отечественного фибринолитика, способствующего минимизации временных потерь.

Стафилокиназа обладает уникальной фибриноспецифичностью: комплекс «стафилокиназа – плазминоген» работает только в присутствии фибрина. В его отсутствие данный комплекс быстро нейтрализуется альфа-2-антиплазмином и в таком виде продолжает циркулировать в кровотоке, сохраняя возможность к активации при наличии тромба.

Стафилокиназа (Фортелизин) лишена нейротоксического эффекта из-за отсутствия пальцевого домена F. Наличие этого домена у алтеплазы (Актилизе) обеспечивает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что в опре-

деленных ситуациях негативно сказывается на состоянии пациента с ишемическим инсультом.

Перспективной представляется возможность применения отечественного препарата Фортелизин при этапной реперфузии в РСЦ. Фортелизин имеет следующие преимущества в этапной реперфузии:

- ✓ низкий риск кровотечений;
- ✓ возможность начинать ТЭ сразу после введения болюса;
- ✓ отсутствие действия на ГЭБ;
- ✓ быстрое болюсное введение в течение 10 с, доза не зависит от массы тела;
- ✓ возможность повторного введения.

Безусловно, необходимы исследования эффективности этапной реперфузии с применением Фортелизина. Такое исследование под руководством профессора Д.Р. Хасановой уже стартовало. В рамках клинического исследования применения Фортелизина 10 мг в этапной реперфузии у первого пациента М. уже получены хорошие промежуточные результаты (динамика NIHSS – с 18 до 4 баллов).

В период пандемии COVID-19 реперфузионная терапия при ОИИ сопряжена с увеличением времени «от двери до иглы», количества постпроцедурных внутричерепных кровоизлияний. Кроме того, ишемический инсульт у пациентов с COVID-19 ассоциируется с эндотелиопатией, системным воспалением, несостоятельностью ГЭБ. По нашим оценкам, ВВТЛТ с тенектеплазой уменьшает распространение коронавирусной инфекции за счет сокращения временных контактов. Возможно, в период пандемии актуально применение болюсного препарата Фортелизин для минимизации временных контактов. ✎

⁷ Alemseged F., Rocco A., Arba F., et al. Posterior National Institutes of Health Stroke Scale Improves Prognostic Accuracy in Posterior Circulation Stroke. Stroke. 2022; 53: 1247–1255.

⁸ Ren Y., Churilov L., Mitchell P., et al. Clot migration is associated with intravenous thrombolysis in the setting of acute ischemic stroke. Stroke. 2018; 49 (12): 3060–3062.

⁹ Hill M.D., Michel P. Tenecteplase knocking on the door. Stroke. 2018; 49 (9): 2276–2277.

¹⁰ Verstraete M. Third-generation thrombolytic drugs. Am. J. Med. 2000; 109 (1): 52–58.