



Российский  
национальный  
исследовательский  
медицинский  
университет  
им. Н.И. Пирогова

# Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: предикторы безопасности и эффективности

Н.А. Шамалов, М.А. Кустова, А.П. Толмачев

Адрес для переписки: Николай Анатольевич Шамалов, shamalovn@gmail.com

*Системная тромболитическая терапия рекомбинантным тканевым активатором плазминогена алтеплазой в настоящее время является наиболее оптимальным методом реперфузии при ишемическом инсульте. В статье рассмотрены основные предикторы эффективности и безопасности данного метода терапии, а также возможности его использования у пациентов с вертебрально-базилярным инсультом.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, системная тромболитическая терапия, алтеплаза, факторы безопасности и эффективности

## Введение

Ишемический инсульт является медико-социальной проблемой вследствие широкой распространенности и тяжести последствий (высокая частота смертности и инвалидизации). Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rt-PA) алтеплазы – наиболее эффективный и безопасный метод реперфузии при ишемическом инсульте в первые 4,5 часа от начала развития ишемического инсульта [1, 2]. Процедура ТЛТ стала возможной благодаря внедрению в кли-

ническую практику компьютерной томографии, позволяющей диагностировать характер инсульта [3]. Необходимо отметить, что отдельные сообщения о введении пациентам таких фибринолитиков, как стрептокиназа и урокиназа, только на основании клинической картины ишемического инсульта отмечались и ранее [4, 5]. Однако исследования (MAST-I, MAST-E, AST), в которых для проведения тромболиза использовалась стрептокиназа, были остановлены досрочно вследствие высокой частоты развития симптомных геморрагических трансформаций [6–8].

## Алтеплаза: исследование фармакокинетики, безопасности и эффективности

Алтеплаза быстро выводится из циркулирующей плазмы: скорость процесса – 380–570 мл/мин [9]. Фармакокинетика алтеплазы изучена у здоровых добровольцев, а также у пациентов с инфарктом миокарда [10]. Показано, что начальный период полувыведения составляет менее пяти минут (аналогично естественному активатору плазминогена). В ходе двух открытых дозопроисловых исследований безопасности препарата установлена оптимальная доза препарата для лечения ишемического инсульта [11, 12].

Исследование NINDS стало первым многоцентровым рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием, доказавшим безопасность и эффективность системной ТЛТ с использованием rt-PA в первые три часа от начала развития заболевания [13]. В следующих рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях ECASS I и II [14, 15] оценивалась безопасность и эффективность применения разных доз rt-PA (ECASS I – 1,1 мг/кг, ECASS II – 0,9 мг/кг)



в первые шесть часов от начала развития инсульта. Результаты исследований ECASS I и II, касающиеся безопасности препарата, были сопоставимы с результатами исследования NINDS. В отношении эффективности достоверных различий между основной группой и группой плацебо не выявлено.

В двух частях исследования ATLANTIS (A и B) оценивались безопасность и эффективность применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в период до пяти часов от начала развития заболевания. Существенного положительного эффекта rt-PA по сравнению с плацебо не отмечено [16].

В исследовании ECASS III [17] продемонстрированы безопасность и эффективность системного тромболизиса в первые 4,5 часа после появления симптомов. Результаты работы послужили поводом к пересмотру европейских и американских рекомендаций по лечению ишемического инсульта. Было предложено увеличить терапевтическое окно для проведения системной ТЛТ до 4,5 часов [1, 2]. В Российской Федерации соответствующие изменения в инструкции к препарату алтеплазы были внесены 25 мая 2011 г.

В наиболее крупном исследовании IST III [18] оценивались безопасность и эффективность системной ТЛТ rt-PA при ишемическом инсульте в первые шесть часов от его начала. Результаты работы признаны нейтральными, поскольку не была достигнута первичная конечная точка – преобладание лиц с хорошим восстановлением нарушенных функций по Оксфордской шкале в группе ТЛТ.

Таким образом, в настоящее время положительная доказательная база в отношении алтеплазы получена только в двух крупных исследованиях – NINDS и ECASS III.

#### **Факторы, влияющие на эффективность и безопасность ТЛТ**

Возможными вариантами течения инсульта и его исходов при проведении реперфузионной

терапии являются регресс неврологического дефицита при успешности реканализации и реперфузии, отсутствие каких-либо изменений (вследствие отсутствия реканализации и/или развития необратимого повреждения вещества мозга в очаге поражения), а также клиническое ухудшение. Последнее проявляется развитием осложнений, прежде всего геморрагических, реоклюзии или резмболии или нарастанием отека головного мозга в случае незначительного эффекта ТЛТ.

На безопасность и клиническую эффективность (или отсутствие таковой) реперфузионной терапии при ишемическом инсульте влияют:

- ✓ время начала проведения терапии;
- ✓ наличие и размер области мозга с потенциально обратимыми изменениями;
- ✓ особенности системной и локальной гемодинамики;
- ✓ факторы гемостаза;
- ✓ чувствительность вещества головного мозга к ишемии;
- ✓ степень повреждения гематоэнцефалического барьера.

Зависимость эффективности и безопасности фибринолитической терапии от времени ее начала была продемонстрирована в ряде крупных исследований. Объединенный анализ результатов исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS (n = 2775) показал, что отношение шансов (ОШ) благоприятного исхода заболевания при начале тромболизиса в первые 90 минут инсульта составило 2,81 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,75–4,5), от 90 до 180 минут – 1,55 (95% ДИ 1,12–2,15). При начале ТЛТ в период от 181 до 270 минут ОШ благоприятного исхода равнялось уже 1,40 (95% ДИ 1,05–1,85), через 271–360 минут – 1,15 (95% ДИ 0,90–1,47) [19]. Таким образом, время – это наиболее важное условие эффективности ТЛТ [20]. Именно поэтому во всех рекомендациях по лечению пациентов с инсультом подчеркивается

необходимость сокращения всех задержек с началом терапии [1, 2]. Помимо временного фактора при проведении ТЛТ важно учитывать и возраст пациентов. Согласно инструкции по применению препарата алтеплазы и рекомендациям Европейской организации по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation) больным моложе 18 лет проводить ТЛТ не следует, а пациентам старше 80 лет – с особой осторожностью [1].

Если мировой опыт применения rt-PA у детей и подростков с ишемическим инсультом ограничен (насчитывается несколько случаев) [21], то тромболизис у пациентов старшей возрастной группы (от 80 лет) является рутинной практикой как в США, так и в ряде стран Европы [22, 23]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что проведение ТЛТ у лиц старше 80 лет не ассоциировано с увеличением осложнений, например геморрагической трансформацией очага поражения головного мозга, и, следовательно, не приводит к увеличению смертности [22]. Необходимо отметить, что в данной возрастной группе наблюдаются более высокие показатели летальности и инвалидизации, чем среди пациентов до 80 лет, поскольку возраст является независимым фактором увеличения риска смерти в результате инсульта [24].

Ф. Матеен и соавт. проанализировали данные канадского регистра ТЛТ в отношении пациентов от 80 до 89 лет и от 90 до 99 лет [23]. Обе возрастные группы характеризовались преобладанием лиц женского пола (61% в группе 80–89-летних и 77% в группе 90–99-летних) и исходно тяжелым инсультом (более 15 баллов по шкале тяжести инсульта, разработанной Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale), у 52 и 58% соответственно). В обеих группах отмечалась аналогичная частота симптомной геморрагической трансформации

Неврология



(4 и 7% соответственно), трехмесячной летальности (33 и 52% соответственно) и хорошая степень восстановления нарушенных неврологических функций (26 и 30% соответственно). Таким образом, проведение тромболитической терапии у пациентов как в возрасте от 80 до 89 лет, так и от 90 до 99 лет одинаково безопасно и эффективно. Несмотря на полученные данные о безопасности ТЛТ у лиц старше 80 лет, в Кокрейновском систематическом обзоре (26 рандомизированных контролируемых исследований, 7152 пациента с инсультом) отмечался недостаток убедительных данных, позволяющих поднять верхнюю возрастную границу при выполнении фибринолитической терапии [25]. Причина – небольшое количество пациентов старше 80 лет (приблизительно 1%), включенных в метаанализ. Ряд исследований был посвящен безопасности и эффективности ТЛТ у пациентов с инсультом молодого возраста (до 45 лет) [26, 27]. Их результаты представляют особый интерес вследствие иного соотношения факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в указанной возрастной группе. Подгрупповой анализ данных регистра SITS-MOST показал, что у больных молодого возраста после проведенной ТЛТ наблюдается более благоприятный исход заболевания с низкой частотой симптомной геморрагической трансформации [26]. В исследовании J. Putaala и соавт. также продемонстрирована лучшая степень восстановления нарушенных неврологических функций у лиц до 45 лет (40 против 22% в группе больных старше 45 лет). При этом частота случаев геморрагической трансформации между группами значимо не различалась [27]. Следовательно, ТЛТ эффективна и безопасна во всех возрастных группах. Однако чем старше больные, тем выше количество функционально неблагоприятных исходов и смертей.

Геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга при ишемическом инсульте относится к серьезным осложнениям, особенно при проведении ТЛТ. М. Pessin и соавт., основываясь на данных компьютерной томографии, предложили ввести различия между геморрагическим инфарктом и паренхиматозными гематомами [28].

Исследования с использованием компьютерной и магнитно-резонансной томографии позволили установить, что геморрагическая трансформация по типу петехиальных кровоизлияний происходит у 15–45% пациентов [29], а с образованием симптомной паренхиматозной гематомы – у 5% [30].

В исследованиях NINDS были четко сформулированы различия между типами геморрагической трансформации. Геморрагический инфаркт – участок гиподенсивности с гиперденсивными точечными включениями с нечеткими контурами в пределах зоны ишемии. Паренхиматозные гематомы – типичные гомогенные гиперденсивные образования с четкими контурами с масс-эффектом или без него [31].

Исследовательская группа ECASS внесла свои поправки в классификацию геморрагической трансформации. Было предложено различать геморрагический инфаркт первого и второго типа, а также паренхиматозные гематомы первого и второго типа [32]. Геморрагический инфаркт определен как петехиальное пропитывание зоны ишемического повреждения без объемного эффекта. При первом типе наблюдаются небольшие петехии в зоне ишемии, втором – сливающиеся петехиальные кровоизлияния. Паренхиматозные гематомы определены как кровоизлияния с масс-эффектом. При первом типе гематомы составляют < 30% объема ишемии с незначительным масс-эффектом, втором – > 30% объема

ишемии со значительным масс-эффектом. В отдельную группу выделены геморрагии, удаленные от очага ишемического повреждения (мультифокальные или единичные). В исследовании NINDS данное осложнение наблюдалось у 1,3% пациентов. В исследованиях ECASS I и II – у 23 (3,7%) из 620 и у 16 (2,0%) из 800 пациентов соответственно. Любые факторы, приводящие к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, могут стать причиной геморрагической трансформации при ТЛТ. Т. Neumann-Haefelin и соавт. оценивали влияние степени выраженности лейкоареоза на развитие геморрагической трансформации у пациентов с ишемическим инсультом при проведении ТЛТ [33]. Симптомные внутричерепные кровоизлияния значительно чаще отмечались у пациентов с лейкоареозом – 2 или 3 балла по шкале Фазекаса (Fazekas) имели 12 (10,5%) из 114 пациентов, чем у пациентов с незначительным лейкоареозом – у 13 (3,8%) из 335 (ОШ 2,9 (95% ДИ 1,29–6,59),  $p = 0,015$ ). Логистический регрессионный анализ показал, что лейкоареоз – независимый прогностический фактор развития системной геморрагической трансформации в результате ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом.

Признаки ранней ишемии на компьютерной томограмме головного мозга (гиподенсивные изменения вещества мозга, утрата контраста между серым и белым веществом в области конвекситальной коры, признаки набухания вещества головного мозга – сглаженность борозд и компрессия желудочков мозга) также ассоциировались с повышением риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний при ТЛТ [34, 35].

Объем гиподенсивных изменений вещества головного мозга – главный фактор риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний. Для его оцен-



ки рекомендуется использовать шкалу оценки ранних признаков компьютерной томографии ишемии головного мозга (Alberta Stroke Program Early CT Score – ASPECTS) [36]. Установлено, что низкий балл по ASPECTS (< 7) ассоциировался с повышением риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний [37].

### **Особенности проведения ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярной системе**

Проведение ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в вертебрально-базиллярной системе имеет свои отличия вследствие особенностей структуры ствола и мозжечка, а также их кровоснабжения [38–40]. Несмотря на большое количество описанных случаев реперфузионной терапии при поражении сосудов вертебрально-базиллярной системы, преимущественно основной артерии, не проведено ни одного крупного рандомизированного исследования по оценке безопасности и эффективности данной терапии в зависимости от пораженного бассейна.

В настоящее время остается открытым вопрос и о тактике проведения реперфузионной терапии при поражении основной артерии (системный тромболизис или эндоваскулярные вмешательства). К наиболее крупным проспективным исследованиям, в которых сравнивались различные схемы реперфузии при поражении основной артерии, относится BASICS [41]. В исследовании оценивались три варианта терапии в различных комбинациях: антитромбоцитарная и антикоагулянтная, системная и внутриартериальная, тромбоэмболэктомия и стентирование. Количество участников – 592. В отношении 402 (67%) пациентов зафиксирован плохой исход: 4–5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale) или смерть. У пациентов с симптоматикой легкой

и средней тяжести в случае терапии антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами риск неблагоприятного исхода был сопоставим с таковым у пациентов, получавших системную ТЛТ и внутриартериальную терапию. В то время как у пациентов с тяжелым инсультом риск неблагоприятного исхода был ниже при применении реперфузионной терапии, чем при приеме антитромбоцитарных препаратов и антикоагулянтов. При этом достоверных различий в исходах между разными вариантами реперфузионной терапии не получено.

Поскольку значимых различий в исходах при проведении системной и селективной ТЛТ у пациентов с окклюзией основной артерии зафиксировано не было, актуальным остается вопрос о целесообразности увеличения времени от начала инсульта до проведения терапии.

Наиболее оптимальным вариантом в данном случае представляется комбинированная реперфузионная терапия. Такой подход позволил бы начать лечение в более короткий промежуток времени и использовать преимущества обоих методов реперфузии. Внутривенозный тромболизис как наиболее быстрый и технически простой метод может быть проведен на первом этапе терапии в клиниках, не имеющих рентгенхирургической службы, с последующей транспортировкой больного в специализированный центр для эндоваскулярного вмешательства в случае отсутствия эффекта от первого внутривенного введения тромболитика.

Учитывая наличие работ, демонстрирующих возможность реализации и безопасность подобной схемы (drip, ship, retrieve) у пациентов с ишемическим инсультом [39, 42], и возможность проведения реперфузионной терапии у пациентов с вертебрально-базиллярным инсультом в более широком терапевтическом окне, подобная много-

этапная терапия могла бы стать предпочтительной для пациентов с такой патологией.

Т. Pfefferkorn и соавт. проанализировали различные схемы транспортировки пациентов для реперфузионной терапии при окклюзии основной артерии [43, 44]. Одна схема предполагала транспортировку из первичного инсультного центра в специализированный с целью дальнейшего проведения селективной ТЛТ. Вторая – в специализированный центр после системной ТЛТ препаратом rt-PA в дозе 0,9 мг /кг. В специализированном центре после выполнения экстренной компьютерной томографии – ангиографии в случае сохранения окклюзии основной артерии производилась механическая тромбоэмболэктомия аппаратами MERCI Retriever, AngioJet и Penumbra. В группе внутриартериального тромболизиса частота реканализации основной артерии составила 92% (24 из 26), в группе внутривенной ТЛТ и механической тромбоэмболэктомии – 85% (22 из 26). При этом в 38% случаев реканализация достигалась после внутривенного введения rt-PA, проведения механической тромбоэмболэктомии в дальнейшем не требовалось. А в случае неэффективной системной ТЛТ основная артерия была реканализована методами механической тромбоэмболэктомии. Эффективность разных аппаратов для механической тромбоэмболэктомии при окклюзии основной артерии не различалась. Важно подчеркнуть, что получены достоверные различия между группами по функциональному исходу к третьему месяцу от начала заболевания: 4,7 балла по модифицированной шкале Рэнкина в группе внутриартериальной ТЛТ и 3,4 балла при применении системной ТЛТ с последующей механической тромбоэмболэктомией. Комбинация внутривенного тромболизиса и тромбоэмболэктомии в небольших исследова-

Неврология



ниях показала себя как наиболее перспективная схема реперфузионной терапии при окклюзии основной артерии. Возможно, применение в схеме «внутривенный тромболитический – тромболитический» фибринолитиков третьего поколения (рекомбинантной проурокиназы, тенектеплазы) с большим периодом полувыведения позволит упрос-

тить первый этап реперфузионной терапии до однократного введения препарата без необходимости дальнейшей инфузии, что сократит время до начала интервенционного пособия.

### Заключение

Проведение ТЛТ с учетом клинико-патогенетических особен-

ностей заболевания, локализации очага поражения, данных дополнительных методов исследования (прежде всего нейровизуализации), выявления предикторов геморрагических осложнений будет способствовать более высокой безопасности и эффективности данного метода лечения при ишемическом инсульте. \*

### Литература

- European Stroke Organisation // [www.eso-stroke.org](http://www.eso-stroke.org).
- Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke*. 2013. Vol. 44. № 3. P. 870–947.
- Del Zoppo G.J., Zeumer H., Harker L.A. Thrombolytic therapy in stroke: possibilities and hazards // *Stroke*. 1986. Vol. 17. № 4. P. 595–607.
- Solis O.J., Roberson G.R., Taveras J.M. et al. Cerebral angiography in acute cerebral infarction // *Rev. Interam. Radiol.* 1977. Vol. 2. № 1. P. 19–25.
- Matsuo O., Kosugi T., Mihara H. et al. Retrospective study on the efficacy of using urokinase therapy // *Nihon Ketsueki Gakkai Zasshi*. 1979. Vol. 42. № 4. P. 684–688.
- 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. Vol. 346. № 8989. P. 1509–1514.
- Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial – Europe Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 3. P. 145–150.
- Yasaka M., O'Keefe G.J., Chambers B.R. et al. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. Australian Streptokinase Trial Study Group // *Neurology*. 1998. Vol. 50. № 3. P. 626–632.
- Seifried E., Tanswell P., Ellbrück D. et al. Pharmacokinetics and haemostatic status during consecutive infusions of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction // *Thromb. Haemostas.* 1989. Vol. 61. № 3. P. 497–501.
- Tanswell P., Tebbe U., Neuhaus K.L. et al. Pharmacokinetics and fibrin specificity of alteplase during accelerated infusions in acute myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1992. Vol. 19. № 5. P. 1071–1075.
- Brott T.G., Haley E.C. Jr., Levy D.E. et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes // *Stroke*. 1992. Vol. 23. № 5. P. 632–640.
- Haley E.C. Jr., Levy D.E., Brott T.G. et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91–180 minutes from onset // *Stroke*. 1992. Vol. 23. № 5. P. 641–645.
- Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. № 24. P. 1581–1587.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) // *JAMA*. 1995. Vol. 274. № 13. P. 1017–1025.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9136. P. 1245–1251.
- Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventive Therapy in Ischemic Stroke // *JAMA*. 1999. Vol. 282. № 21. P. 2019–2026.
- Hacke W., Kaste M., Bluhmki E. et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* 2008. Vol. 359. № 13. P. 1317–1329.
- IST-3 collaborative group, Sandercock P., Wardlaw J.M. et al. 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. Vol. 379. № 9834. P. 2352–2363.
- Hacke W., Donnan G., Fieschi C. et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials // *Lancet*. 2004. Vol. 363. № 9411. P. 768–774.
- Bray B.D., Campbell J., Cloud G.C. et al. Bigger, faster? Associations between hospital thrombolysis volume and speed of thrombolysis administration in acute ischemic stroke // *Stroke*. 2013. Vol. 44. № 11. P. 3129–3135.
- Carlson M.D., Leber S., Deveikis J., Silverstein F.S. Successful use of rt-PA in pediatric stroke // *Neurology*. 2001. Vol. 57. № 1. P. 157–158.
- Engelter S.T., Bonati L.H., Lyrer P.A. Intravenous thrombolysis in stroke patients of > or = 80 versus < 80 years of age: a systematic review across cohort studies // *Age Ageing*. 2006. Vol. 35. № 6. P. 572–580.
- Mateen F.J., Buchan A.M., Hill M.D. Outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in octogenary

Неврология

# Акtilизе®

алтеплаза

«... для пациентов, прошедших курс лечения препаратом Акtilизе®, ~ на 30% повышается вероятность полного восстановления физической активности или сохраняются лишь минимальные нарушения в течение трех месяцев после перенесенного инсульта...»<sup>1</sup>

Препарат Акtilизе® рекомендуется в качестве терапии первой линии при остром ишемическом инсульте в период до 4,5 часов после начала проявления симптомов<sup>2</sup>

Изображение пациентов и личные данные не являются реальными.

## Он перенес инсульт... но вовремя получил Акtilизе®



Применение препарата Акtilизе® у больных с острым ишемическим инсультом одобрено Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Приказ от 21.03.05 №592-Пр/05.

Реклама  
RU/ACT\_5-151000 от 18.02.2015

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Акtilизе® (ACTILYSE®)

Регистрационный номер: П N014214/01. МНН: алтеплаза. Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления раствора для инфузий, 50 мг. Состав: 1 флакон содержит 50 мг алтеплазы.

Показания: тромболитическая терапия острого инфаркта миокарда (ОИМ); тромболитическая терапия массивной тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), сопровождающейся нестабильной гемодинамикой; тромболитическая терапия ишемического инсульта (ИИ) в остром периоде. Противопоказания: препарат АКТИЛИЗЕ не должен применяться у пациентов с известной гиперчувствительностью к активному веществу (алтеплазе), гентамицину (остаточные следы от процесса производства) или к любому вспомогательному веществу. Препарат АКТИЛИЗЕ не следует применять в тех случаях, когда имеется повышенный риск развития кровотечений: обширное кровотечение в настоящее время или в течение предыдущих 6 месяцев; геморрагический диатез; одновременное эффективное лечение с пероральными антикоагулянтами, например варфарин (МНО>1,3); заболевания центральной нервной системы в анамнезе (в том числе, новообразования, аневризма, хирургическое вмешательство на головном или спинном мозге); внутричерепное (в том числе субаракноидальное) кровоизлияние в настоящее время или в анамнезе; подозрение на наличие геморрагического инсульта; тяжелая неконтролируемая АГ; обширное хирургическое вмешательство или обширная травма в течение предыдущих 10 дней (включая любую травму, полученную на фоне развивающегося инфаркта миокарда), недавняя черепно-мозговая травма, длительная или травматическая сердечно-легочная реанимация (>2 мин), роды в течение 10 предыдущих дней; недавно произведенная пункция некомпонируемого кровеносного сосуда (например, подключичной или яремной вены); тяжелые заболевания печени, в том числе печеночная недостаточность, цирроз, портальная гипертензия (в том числе варикозное расширение вен пищевода) и активный гепатит; бактериальный эндокардит, перикардит; острый панкреатит; подтвержденная язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки в течение последних трех месяцев; артериальные аневризмы, дефекты развития артерий/вен; с повышенным риском развития кровотечения; повышенная чувствительность к компонентам препарата. Способ применения и дозы: АКТИЛИЗЕ следует применять как можно быстрее после возникновения симптомов: ИИ (острый период): рекомендуемая доза 0,9 мг/кг (максимально 90 мг) вводится инфузионно в течение 60 минут после первоначального в/в струйного введения дозы препарата, составляющей 10% от величины суммарной дозы. Терапия должна быть начата как можно быстрее (в течение 4,5 часов) после появления симптомов. Побочные эффекты: самой частой нежелательной реакцией является кровотечение, приводящее к снижению гематокрита и/или гемоглобина. Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания: в случае возникновения тяжелого кровотечения, в особенности церебрального, фибринолитическая терапия, а также применение гепарина должны быть немедленно прекращены. При лечении острого ИИ следует дополнительно иметь в виду: необходимо мониторировать артериальное давление (АД) во время лечения и в течение 24 часов после его окончания. Условия хранения: в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

1. Акtilизе®: монография о препарате. Лечение острого ишемического инсульта. М.: 2005.  
2. Инструкция по применению препарата Акtilизе®.

ООО «Берингер Ингельхайм»:  
125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3  
Тел.: +7 (495) 544 50 44, факс: +7 (495) 544 56 20  
www.boehringer-ingelheim.ru

 **Boehringer  
Ingelheim**



- rians versus nonagenarians // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 8. P. 1833–1835.
24. Khaw K.T., Barrett-Connor E., Suarez L., Criqui M.H. Predictors of stroke-associated mortality in the elderly // *Stroke*. 1984. Vol. 15. № 2. P. 244–248.
  25. Wardlaw J.M., Murray V., Berge E., del Zoppo G.J. Thrombolysis for acute ischemic stroke // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2009. Vol. 4. CD000213.
  26. Anzini A., Niaz A., Durastanti L. et al. Thrombolysis in young patients: the SITS-MOST data // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. Vol. 25. Suppl. 2. P. 3.
  27. Putaala J., Metso T.M., Metso A.J. et al. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke // *Stroke*. 2009. Vol. 40. № 6. P. 2085–2091.
  28. Pessin M.S., del Zoppo G.J., Estol C. Thrombolytic agents in the treatment of stroke // *Clin. Neuropharmacol.* 1990. Vol. 13. № 4. P. 271–289.
  29. Okada Y., Yamaguchi T., Minematsu K. et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism // *Stroke*. 1989. Vol. 20. № 5. P. 598–603.
  30. Lodder J., Krijne-Kubat B., Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death // *Stroke*. 1986. Vol. 17. № 4. P. 626–629.
  31. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial // *Stroke*. 1997. Vol. 28. № 11. P. 2119–2125.
  32. Fiorelly M., Bastianello S., von Kummer R. et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort // *Stroke*. 1999. Vol. 30. № 11. P. 2280–2284.
  33. Neumann-Haefelin T., Hoelig S., Berkefeld J. et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute stroke // *Stroke*. 2006. Vol. 37. № 10. P. 2463–2466.
  34. Dubey N., Bakshi R., Wasay M., Dmochowski J. Early computed tomography hypodensity predicts hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke // *J. Neuroimaging*. 2001. Vol. 11. № 2. P. 184–188.
  35. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group // *Stroke*. 1997. Vol. 28. № 11. P. 2109–2118.
  36. Barber P.A., Demchuk A.M., Zhang J., Buchan A.M. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score // *Lancet*. 2000. Vol. 355. № 9216. P. 1670–1674.
  37. Dzialowski I., Hill M.D., Coutts S.B. et al. 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*. 2006. Vol. 37. № 4. P. 973–978.
  38. Lindsberg P.J., Häppölä O., Kallela M. et al. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment // *Neurology*. 2006. Vol. 67. № 2. P. 334–336.
  39. Martin-Schild S., Morales M.M., Khaja A.M. et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? // *J. Emerg. Med.* 2011. Vol. 41. № 2. P. 135–141.
  40. Mayer T.E., Hamann G.F., Brueckmann H.J. Treatment of basilar artery embolism with a mechanical extraction device: necessity of flow reversal // *Stroke*. 2002. Vol. 33. № 9. P. 2232–2235.
  41. Schonewille W.J., Wijman C.A., Michel P. et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study // *Lancet Neurol.* 2009. Vol. 8. № 8. P. 724–730.
  42. Silverman I.E., Beland D.K., Chhabra J., McCullough L.D. The «drip-and-ship» approach: starting IV t-PA for acute ischemic stroke at outside hospitals prior to transfer to a regional stroke center // *Conn. Med.* 2005. Vol. 69. № 10. P. 613–620.
  43. Pfefferkorn T., Mayer T.E., Opherck C. et al. Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: preliminary experience in 16 patients // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 5. P. 1496–1500.
  44. Pfefferkorn T., Holtmannspötter M., Schmidt C. et al. Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion // *Stroke*. Vol. 41. № 4. P. 722–726.

### Thrombolytic Therapy during Ischemic Stroke: Predictors of Safety and Efficacy

N.A. Shamalov, M.A. Kustova, A.P. Tolmachev  
*Pirogov Russian National Research Medical University*

Contact person: Nikolay Anatolyevich Shamalov, shamalovn@gmail.com

*Currently, systemic thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator alteplase is the most optimal reperfusion method during ischemic stroke. In the current paper we discuss predictors of efficacy and safety for this therapeutic method as well as its opportunities for use in patients with vertebrobasilar stroke.*

**Key words:** ischemic stroke, systemic thrombolytic therapy, alteplase, factors of safety and efficacy