

Системный тромболизис при ишемическом инсульте: клинические факторы персонифицированной эффективности и безопасности

М.А. Домашенко¹, М.Ю. Максимова², М.М. Танащян²

¹ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина», Москва, Россия;

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Системный тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена является «золотым стандартом» реперфузионной терапии, имея максимальный класс доказательности в европейских и североамериканских руководствах по ведению пациентов в остром периоде ишемического инсульта (ИИ).

Цель исследования: определение факторов индивидуальной эффективности и безопасности системного тромболизиса у пациентов с ИИ для разработки персонифицированных подходов к его оптимизации.

Материалы и методы. В исследование были включены 396 пациентов с ИИ, из которых 196 больным был проведен системный тромболизис рекомбинантным тканевым активатором плазминогена, 200 пациентов составили группу контроля. Проведено проспективное нерандомизированное исследование в параллельных группах по изучению эффективности и безопасности системного тромболизиса рекомбинантным тканевым активатором плазминогена. Первичной конечной точкой исследования являлась оценка функциональной независимости пациентов по модифицированной шкале Рэнкина через 3 мес после инсульта.

Результаты. Подтверждено улучшение функционального исхода у пациентов с ИИ при проведении системного тромболизиса, а также отсутствие влияния тромболитической терапии на показатели летальности. Снижение уровня бодрствования, наличие афазии, гемиплегия, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет 2-го типа, постинфарктный кардиосклероз являются клиническими факторами, ассоциированными с неблагоприятным прогнозом заболевания после системного тромболизиса. Большая вероятность наступления летального исхода отмечена нами у пациентов со снижением уровня бодрствования (OR 3,1 (1,1–8,8); $p=0,03$), наличием пареза зрения (OR 6,8 (2,2–20,9); $p<0,001$) и гемиплегией (OR 6,5 (2,0–21,4); $p=0,002$), а также с хронической сердечной недостаточностью (OR 2,4 (1,1–5,3); $p=0,03$).

Заключение. Адекватный анализ неврологической симптоматики и клинко-anamnestических данных при поступлении пациента с ИИ позволяет прогнозировать эффективность тромболизиса и может иметь важное значение при планировании тактики лечения пациента и выборе методов реперфузии.

Ключевые слова: реперфузия, тромболизис, прогноз, ишемический инсульт, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена.

Адрес для корреспонденции: 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5. ГКБ им. С.П. Боткина. E-mail: mdomashenko@gmail.com. Домашенко М.А.

Для цитирования: Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Системный тромболизис при ишемическом инсульте: клинические факторы персонифицированной эффективности и безопасности. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019; 13(1): 5–14.

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.1

Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: clinical predictors of efficacy and safety

Maksim A. Domashenko¹, Marina Yu. Maksimova², Marine M. Tanashyan²

¹Botkin City Clinic Hospital, Moscow, Russia; ²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator is the “gold standard” of reperfusion therapy, having the maximum level of evidence in European and North American guidelines for the treatment of patients with acute ischemic stroke (IS).

Objective: to determine factors of individual efficacy and safety of systemic thrombolysis in patients with IS aiming to establish personalized approach to its optimization.

Materials and methods. The study included 396 patients with IS, of whom 196 patients underwent systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator and 200 patients formed the control group. A prospective non-randomized study was conducted in parallel groups to estimate efficacy and safety of systemic thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator. The primary endpoint of the study was functional independence of patients measured with a modified Rankin scale 3 months after the stroke.

Results. We confirmed improvement of the functional outcome in patients with IS who underwent systemic thrombolysis. We also showed no effect of thrombolytic therapy on the mortality rates. Decreased wakefulness, presence of aphasia, hemiplegia, congestive heart failure, type 2 diabetes, postinfarction cardiosclerosis were shown to be clinical factors associated with an unfavorable prognosis of the disease after systemic thrombolysis. We found higher likelihood of death in patients with decreased level of consciousness (OR 3.1 (1.1–8.8); $p=0.03$), as well as with paresis (OR 6.8 (2.2–20.9); $p<0.001$), hemiplegia (OR 6.5 (2.0–21.4); $p=0.002$), and chronic heart failure (OR 2.4 (1.1–5.3); $p=0.03$).

Conclusion. Adequate analysis of neurological symptoms and clinical and anamnestic data upon admission of a patient with IS allows to predict the effectiveness of thrombolysis and may be important in treatment planning and in choosing reperfusion methods.

Keywords: reperfusion, thrombolysis, outcome, ischemic stroke, recombinant tissue plasminogen activator.

For correspondence: 125284, Russia, Moscow, 2nd Botkinsky drive, 5, S.P. Botkin City Clinical Hospital. E-mail: mdomashenko@gmail.com. Domashenko M.A.

For citation: Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: clinical predictors of efficacy and safety. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(1): 5–14. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.1

Введение

Ишемический инсульт (ИИ), независимо от его непосредственной причины, развивается в условиях значительно выраженной гемостатической активации, депрессии фибринолиза, а также гемореологических нарушений и изменений микроциркуляции [1–3].

В многочисленных экспериментах и клинических исследованиях подтверждено, что терапевтическая или механическая реперфузия – растворение или устранение тромба, вызвавшего окклюзию мозговой артерии, – наиболее эффективна в первые часы ишемии мозга, когда большая часть выявляемых при помощи методов нейровизуализации изменений носит обратимый характер, а каскад ишемических изменений находится на начальной стадии снижения мозгового кровотока. При этом восстановление кровотока в окклюзированной/тромбированной мозговой артерии улучшает перфузию зоны «ишемической полутени», а следовательно, увеличивает вероятность сохранения жизнеспособности клеток этой области. Отсутствие же такового обуславливает прогрессирование ишемии мозга и трансформацию пенумбры в инфаркт головного мозга (рис. 1).

Системный тромболитический – внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) в дозе 0,9 мг/кг (максимально 90 мг; 10% дозы вводится болюсно, остальная часть – в течение последующих 60 мин внутривенно капельно) в течение 4,5 ч от начала ИИ. Тромболитический является «золотым стандартом» реперфузионной терапии и получил самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) в европейских [4] и североамериканских [5] руководствах по ведению пациентов в остром периоде ИИ.

Последний метаанализ, включающий данные 9 рандомизированных исследований по системному тромболитическому [6], а также персонализированный анализ данных этих исследований [7], охвативших более 6 тыс. пациентов, подтвердили улучшение функционального прогноза на фоне тромболитической терапии (ТЛТ), а также тот факт, что более раннее начало лечения связано с благоприятным клиническим эффектом.

Впервые в России метод системного тромболитического с использованием rtPA был внедрен в клинике НИИ cerebrovascularной патологии и инсульта РГМУ им. Н.И. Пирогова.

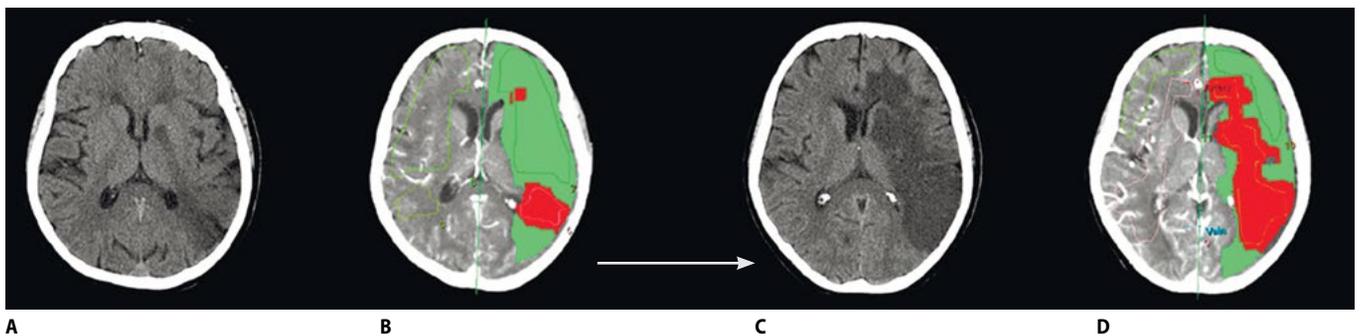


Рис. 1. Динамика ишемии головного мозга при отсутствии реперфузии по данным нейровизуализации (собственные наблюдения, пациентка А., 73 года). А – небольшая гиподенсивная зона в левой теменно-затылочной области по данным компьютерной томографии (КТ) головного мозга (первые 8 ч инсульта); В – аналогичная по объему зона отсутствия перфузии в левой теменно-затылочной области (выделена красным цветом), окруженная обширной зоной снижения перфузии (выделена зеленым цветом) в бассейне левой средней мозговой артерии по данным КТ-перфузии (первые 8 ч инсульта); С – обширная гиподенсивная зона в левом полушарии большого мозга в бассейне левой средней мозговой артерии по данным КТ (2-е сут инсульта); D – аналогичная по объему зона отсутствия перфузии в левом полушарии большого мозга (выделена красным цветом), окруженная небольшой зоной снижения перфузии (выделена зеленым цветом) по данным КТ-перфузии (2-е сут инсульта)

Fig. 1. Evolution of ischemic lesion in the brain of a 73 years old woman who didn't undergo reperfusion (CT and CT-perfusion data). A, computed tomography (CT) scan of the brain showing a small hypodense zone in the left parietal-occipital region (first 8 hours of stroke); B, CT perfusion scan showing a similarly sized unperfused zone (highlighted in red) in the left parietal-occipital region, surrounded by an extensive hypoperfused area (highlighted in green) in the left middle cerebral artery territory (first 8 hours of stroke); C, CT scan showing extensive hypodense zone in the left hemisphere in the left middle cerebral artery territory (2nd day of stroke); D, CT perfusion scan showing a similarly sized unperfused zone (highlighted in red) in the left hemisphere of the brain, surrounded by a small zone of reduced perfusion (highlighted in green) (2nd day of stroke)

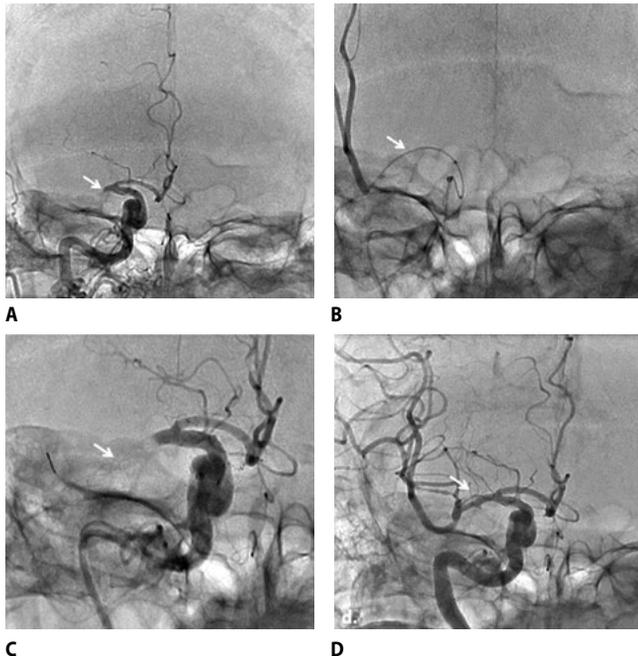


Рис. 2. Реканализация проксимального отдела правой СМА во время проведения эндоваскулярной тромбэктомии стентом-ретривером (собственное наблюдение, пациент М., 79 лет). А – окклюзия сегмента М1 правой СМА по данным цифровой субтракционной ангиографии; В – проведение микрокатетера дистальнее участка окклюзии правой СМА; С – расправление стента-ретривера в области тромба; D – реканализация правой СМА

Fig. 2. Recanalization of the proximal right middle cerebral artery (MCA) occlusion during endovascular stent-retriever thrombectomy (own observation of a 79 years old patient). A, appearance of occlusion of the M1 segment of the right MCA on digital subtraction angiography; B, microcatheter inserted distally to the site of right MCA occlusion; C, expansion of the stent-retriever in the thrombus; D, recanalization of the right MCA

гова на базе Городской клинической больницы № 31 в 2005–2006 гг. [8], с 2008 г. применяется в Научном центре неврологии [9–11]. Метод системной 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 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 головного мозга [12, 13]. Порядок проведения системного тромболизиса регламентирован Приказом МЗСР РФ «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с ОНМК» № 389н от 06.07.2009 (в редакции Приказов МЗСР РФ № 44н от 02.02.2010 и № 357н от 27.04.2011), Приказом МЗ РФ № 928н от 15.11.2012 «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения».

Появление устройств для тромбэктомии нового поколения (прежде всего, Solitaire) привело к пересмотру тактики лечения ИИ на фоне проксимальной окклюзии интракраниальных артерий. В первой половине 2015 г. были опубликованы результаты MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND IA исследований, доказавших эффективность и безопасность комбинации системного

тромболизиса тРА с последующим эндоваскулярным вмешательством [14–18].

В 2016 г. был проведен метаанализ персонифицированных данных 1287 пациентов, включенных в эти исследования. Подтверждена эффективность эндоваскулярных методов реперфузии вне зависимости от гендерных и расовых особенностей больных: тромбэктомия была ассоциирована с достижением более благоприятного функционального исхода по сравнению со стандартной терапией: OR 2,49 (95% CI, 1,76–3,53; $p < 0,0001$), при этом показатель эффективности NNT (number-needed-to-treat – число больных, которых необходимо пролечить, чтобы достигнуть терапевтического эффекта) составил 2,6 [19].

Учитывая положительные результаты представленных выше исследований, в 2015 г. были обновлены рекомендации АНА-ААА по лечению пациентов в остром периоде ИИ [20]. Так, тщательно отобранному больному с ИИ в течение первых 4,5 ч на фоне системной ТЛТ с подтвержденной окклюзией внутренней сонной артерии (ВСА) или проксимальных отделов (сегмент М1) средней мозговой артерии (СМА) рекомендовано выполнение механической тромбэкстракции с помощью стентов-ретриверов (рис. 2; класс I, уровень доказательности А). Показаниями к тромбэктомии являются функциональная независимость — 0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale, mRS) до ИИ, возраст старше 18 лет, оценка по шкале инсульта NIH >6 баллов, оценка по шкале ASPECTS >6 баллов, техническая возможность эндоваскулярного вмешательства (пункции артерий) (класс I, уровень доказательности А). Как и в отношении системного тромболизиса, временной фактор является определяющим для достижения благоприятного функционального прогноза. Так, целью эндоваскулярного лечения должно являться максимально быстрое достижение уровня реперфузии ТАСI 2b/3 (в течение 6 ч с момента развития ИИ) (класс I, уровень доказательности А). В случае необходимости возможно дополнительное внутриартериальное введение фибринолитиков для достижения поставленной цели (класс IIb, уровень доказательности В). Эффективность механической тромбэктомии, выполненной позже 6 ч ИИ, является неопределенной (класс II, уровень доказательности С).

Следует особо подчеркнуть, что в любой клинической ситуации у пациентов, соответствующей критериям проведения системного тромболизиса, необходимо выполнение именно его, даже в случае, если в последующем планируется выполнение эндоваскулярных реперфузионных методов лечения (класс I, уровень доказательности А) [20]. Более того, согласно данным метаанализа Е.А. Mistry и соавт. (2017) именно комбинация системного тромболизиса с механической тромбэктомией эффективнее эндоваскулярной реперфузии без предшествующего тромболизиса, что проявляется улучшением функционального исхода и большей частотой развития реканализации (технически требующей выполнения меньшего количества попыток ее механического достижения). При этом не зарегистрировано увеличения частоты развития геморрагических осложнений при комбинации указанных методов реперфузии по сравнению с эндоваскулярной тромбэктомией без предшествующей ТЛТ [21].

Завершая обзор методов реперфузии, следует отметить, что в последние годы активно изучается возможность расширения окна терапевтических возможностей эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов с ИИ. В 2018 г. были опу-

бликованы результаты рандомизированного исследования DAWN, в которое было включено 206 пациентов с ИИ в течение 6–24 ч с момента развития неврологической симптоматики на фоне верифицированной окклюзии интракраниальной части ВСА или проксимального отдела СМА. Обязательным критерием включения в исследование было несоответствие между выраженностью неврологической симптоматики и объемом области ишемии мозга. Суммарный балл по шкале инсульта NIH у включенных в исследование пациентов составлял 10 баллов и более, при этом верифицированный с помощью ДВ-МРТ или КТ-перфузии объем ядра ишемии варьировал в зависимости от возраста (менее 21 мл у пациентов в возрасте 80 лет и старше; менее 31 мл – у больных моложе 80 лет и 31–51 мл – у пациентов моложе 80 лет с оценкой выраженности неврологических нарушений >20 баллов по шкале инсульта NIH). Тромбэктомия была выполнена 107 больным, 99 пациентов получали стандартную терапию. Дополнительный набор больных в исследование был прекращен после предварительного анализа результатов, продемонстрировавших большую эффективность эндоваскулярного лечения данной категории больных с ИИ над консервативным лечением. Процент пациентов, достигших благоприятного функционального исхода (оцененного по mRS), составил 49% в группе больных, которым была выполнена тромбэктомия, по сравнению с 13% на фоне стандартного лечения. При этом частота геморрагических осложнений и показатели летальности были сопоставимы [22].

Также в 2018 г. было завершено исследование DEFUSE 3, в котором оценивались эффективность и безопасность механической тромбэктомии у пациентов с ИИ в окне терапевтической возможности 6–16 ч на фоне верифицированной окклюзии интракраниальной части ВСА или проксимального отдела СМА. В отличие от исследования DAWN, в основе критериев включения в которое лежали клинико-нейровизуализационные несоответствия, в DEFUSE 3 акцент был сделан исключительно на данные нейровизуализации. Обязательными критериями отбора пациентов для включения в исследование были объем «ядра» инфаркта головного мозга менее 70 мл, а также отношение объема области ишемических изменений мозга (ядро+пенумбра) к объему ядра ишемии 1,8 и более. Как и исследование DAWN, после предварительного анализа данных 182 пациентов исследование DEFUSE 3 было досрочно прекращено из-за доказательства значительных преимуществ эндоваскулярного лечения над стандартной терапией как в отношении достижения благоприятного функционального прогноза (оценка по mRS 2 балла и менее через 90 сут после ИИ в группе тромбэктомии зарегистрирована у 45% пациентов, в группе контроля – у 17%; $p < 0,001$), так и в отношении летальности (14% в группе тромбэктомии по сравнению с 26% в группе стандартной терапии; $p = 0,05$) [23].

На основании опубликованных результатов двух вышеперечисленных исследований в марте 2018 г. были пересмотрены рекомендации АНА-ААА по лечению пациентов в остром периоде ИИ. Пациентам с ИИ на фоне верифицированной окклюзии интракраниальной части ВСА или проксимального отдела СМА, поступившим в первые 6–16 ч с момента развития неврологической симптоматики и удовлетворяющим критериям включения в исследование DAWN или DEFUSE 3 (класс I, уровень доказательности А), а также пациентам с ИИ, поступившим в первые 16–24 ч с момента развития неврологической симптоматики и удовлетворяющим критериям включения в исследование

DAWN (класс IIb, уровень доказательности В), рекомендовано выполнение эндоваскулярной тромбэктомии [24].

Чрезвычайно важным является поиск факторов, обуславливающих благоприятный функциональный исход ТЛТ как с точки зрения безопасности применения данного метода лечения, а следовательно, и более широкого его применения, так и с позиций маршрутизации пациентов в первые часы ИИ с целью определения оптимального метода реперфузии (ТЛТ, эндоваскулярное лечение или их комбинация).

Целью настоящего исследования было определение факторов индивидуальной эффективности и безопасности системного тромболизиса у пациентов с ИИ для разработки персонализированных подходов к его оптимизации.

Материалы и методы

Работа выполнена в ФГБНУ НЦН на базе 2-го неврологического отделения (отделения острых нарушений мозгового кровообращения с палатами интенсивной терапии), а также в Городской клинической больнице им. С.П. Боткина (Москва) на базе Регионального сосудистого центра больницы.

Проведено проспективное нерандомизированное исследование в параллельных группах, включавшее оценку клинических данных 396 пациентов с ИИ: 246 мужчин (62,1%) и 150 женщин (37,9%), средний возраст 63 [56; 73] года.

Патогенетический подтип ИИ определяли в соответствии с классификацией, разработанной в ФГБНУ НЦН [25]. Выделяли атеротромботический, кардиоэмболический, лакунарный, гемодинамический подтипы ИИ, ИИ по типу гемореологической микроокклюзии (табл. 1).

Всем пациентам в соответствии с международными и отечественными рекомендациями назначались:

- инфузионная терапия растворов гидроксиэтилкрахмала и кристаллоидных растворов – изотонического раствора NaCl, раствора Рингера, раствора Хартмана;
- гипогликемическая терапия при выявлении гипергликемии короткодействующими препаратами инсулина с последующим переводом по показаниям на пероральную гипогликемическую терапию или инсулинотерапию;
- гипотензивная терапия;
- антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты (у пациентов после системной ТЛТ – спустя 24 ч от начала развития симптоматики, у пациентов контрольной группы – с момента поступления);
- антикоагулянтная терапия препаратами гепарина или низкомолекулярного гепарина в профилактических дозах пациентам с выраженными двигательными нарушениями спустя 48 ч от начала ИИ для профилактики венозных тромбоэмболических осложнений;
- нейрометаболическая терапия;
- гиплипидемическая терапия (статины) при наличии показаний к ее проведению;
- ранняя двигательная и речевая реабилитация.

Системный тромболизис rPA был проведен 196 больным – группа ТЛТ (132 мужчины, 64 женщины; 62 [55; 72] года), 200 пациентов с ИИ (114 мужчин, 86 женщин; 65 [57; 76] лет) были включены в группу контроля. Время от момента поступления пациентов в клинику до начала проведения системного тромболизиса составило 45 [30; 65] мин.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов групп ТЛТ и контроля

Table 1. Baseline data of the patients included in the study

Показатель / Parameter	Группа ТЛТ / Thrombolytic therapy group (n=196)	Группа контроля / Control group (n=200)	p
Возраст, годы / Age, years	62 [55; 72]	65 [57; 76]	0,22*
Доля мужчин / Proportion of males	132 (67%)	114 (57%)	0,033**
Время от манифестации первых симптомов заболевания до госпитализации, мин / The time from the onset of the first symptoms of the disease to hospitalization, min	144 [115; 185]	364 [280; 525]	<0,001*
Подтип инсульта по классификации НЦН / Stroke subtype according to the Research Center of Neurology classification			
Атеротромботический / Atherothrombotic	63 (32%)	64 (32%)	1,1**
Кардиоэмболический / Cardioembolic	93 (47%)	88 (44%)	0,49**
Лакунарный / Lacunar	20 (10%)	30 (15%)	0,15**
По типу гемореологической микроокклюзии / Hemorheological microocclusion type	7 (4%)	9 (4,5%)	0,61**
Криптогенный / Cryptogenic	13 (7%)	9 (4,5%)	0,35**
Основное сосудистое заболевание / Primary vascular disease			
Артериальная гипертензия / Arterial hypertension	180 (92%)	189 (95%)	0,29**
Атеросклероз брахиоцефальных артерий / Atherosclerosis of brachiocephalic arteries	166 (85%)	166 (83%)	0,64**
Сочетание артериальной гипертензии и атеросклероза брахиоцефальных артерий / The combination of arterial hypertension and atherosclerosis of the brachiocephalic arteries	150 (77%)	161 (81%)	0,34**
Сопутствующая сердечно-сосудистая патология / Concomitant cardiovascular diseases			
Ишемическая болезнь сердца / Ischemic heart disease	135 (69%)	134 (67%)	0,69**
Постинфарктный кардиосклероз / Postinfarction cardiosclerosis	50 (26%)	53 (27%)	0,82**
Фибрилляция предсердий / Atrial fibrillation	70 (36%)	66 (33%)	0,57**
Хроническая сердечная недостаточность / Congestive heart failure	66 (34%)	67 (34%)	1,01**
Сахарный диабет 2-го типа / Type 2 diabetes mellitus	37 (19%)	42 (21%)	0,59**
ИИ (3 мес и более до включения в исследование) / Ischemic stroke (3 months and more before inclusion in the study)	28 (14%)	34 (17%)	0,46**
Сопутствующая соматическая патология / Concomitant somatic diseases			
Болезни органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, хронический бронхит, эмфизема легких) / Respiratory diseases (chronic obstructive pulmonary disease, chronic bronchitis, pulmonary emphysema)	79 (40%)	86 (43%)	0,59**
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки (в стадии ремиссии) / Peptic gastric ulcer and duodenal ulcer (in remission)	6 (3%)	10 (5%)	0,33**
Болезни печени, желчного пузыря и поджелудочной железы (желчнокаменная болезнь, хронический панкреатит, хронический алиментарный гепатит, хронический вирусный гепатит) / Diseases of the liver, gallbladder and pancreas (cholelithiasis, chronic pancreatitis, chronic alimentary hepatitis, chronic viral hepatitis)	39 (20%)	44 (22%)	0,61**
Болезни почек и мочевых путей (мочекаменная болезнь, хронический пиелонефрит, хронический цистит) / Diseases of the kidneys and urinary tract (urolithiasis, chronic pyelonephritis, chronic cystitis)	25 (13%)	30 (15%)	0,52**
Болезни щитовидной железы (узловой зоб, хронический тиреоидит) / Diseases of the thyroid gland (nodular goiter, chronic thyroiditis)	8 (4%)	7 (4%)	0,76**

Примечание: * – критерий Манна–Уитни; ** – критерий χ^2 .

Note: * Mann–Whitney test; ** χ^2 test.

Критерии включения в исследование для пациентов группы ТЛТ: возраст старше 18 лет, клиническая картина ИИ, время с момента развития неврологической симптоматики до начала терапии менее 270 мин, отсутствие признаков внутрочерепного кровоизлияния по данным нейровизуализации. Критерии невключения пациентов в группу ТЛТ: противопоказания к проведению тромболитика.

Системный тромболитизис tPA был проведен в течение первых 270 мин с момента развития неврологической симптоматики. Препарат вводили в дозе 0,9 мг/кг, 10% всей дозы внутривенно струйно, 90% – внутривенно капельно через перфузор в течение последующих 60 мин.

Критерии включения в исследование для пациентов контрольной группы: возраст старше 18 лет; клиническая картина ИИ с выраженностью неврологических нарушений более 2 баллов по шкале инсульта NIH; время с момента развития неврологической симптоматики до госпитализации в стационар менее 24 ч (в том числе пациенты, у которых не представляется возможным установить время начала инсульта); отсутствие признаков внутрочерепного кровоизлияния по данным нейровизуализации или выявленные КТ- или МРТ-признаки инфаркта головного мозга полушарной локализации. Критерии невключения пациентов в группу контроля были аналогичны таковым у пациентов группы ТЛТ.

Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью шкалы инсульта NIH. Функциональный прогноз оценивали через 3 мес после инсульта по mRS; благоприятным исходом инсульта считали достижение оценки 2 балла и менее.

Статистическую обработку результатов проводили с применением программ Statistica 10.0 и MedCalc 11.5.0.0. Для количественной оценки данных вычисляли медиану, 25% и

75% квантили (Me [25%, 75%]). При сравнении групп пациентов применяли непараметрические критерии: критерий Вилкоксона для сравнения двух зависимых признаков, критерий Фридмана для сравнения 3 и более зависимых признаков, критерий Манна–Уитни для сравнения двух независимых признаков, критерий Краскела–Уоллиса для сравнения 3 и более независимых признаков. Для сравнения частот бинарного признака в двух независимых группах проводили анализ таблиц 2×2 с вычислением критерия χ^2 . Для выявления маркеров неблагоприятного исхода острого периода инсульта (оценка по шкале mRS 3 балла и более) рассчитывали отношение шансов (для бинарных показателей). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по демографическим показателям, основному сосудистому заболеванию и сопутствующей сердечно-сосудистой, а также соматической патологии (табл. 1).

Неврологическая симптоматика у обследованных пациентов была представлена общемозговой (нарушение уровня бодрствования) и полушарной очаговой неврологической симптоматикой. У пациентов обеих групп чаще отмечалась ишемия левого полушария большого мозга: у 112 (57%) пациентов группы ТЛТ и у 115 (58%) больных группы контроля. Снижение уровня бодрствования зарегистрировано у трети пациентов обеих групп (табл. 2).

Очаговая неврологическая симптоматика наиболее часто проявлялась пирамидными нарушениями. При этом преобладали двигательные нарушения в виде центрального гемипареза, центрального монопареза руки, ноги (табл. 2). Часто степень двигательных нарушений достигала гемиплегии. Центральный парез мимической мускулатуры отмечен у большинства пациентов обеих групп. Не менее частыми очаговыми неврологическими симптомами были

Таблица 2. Общемозговая и очаговая неврологическая симптоматика у пациентов групп ТЛТ и контроля

Table 2. Neurological examination data of the patients included in the study

Неврологическая симптоматика / Neurological symptoms	Группа ТЛТ / Thrombolytic therapy group (n=196)	Группа контроля / Control group (n=200)	p
Снижение уровня бодрствования / Decreased level of consciousness	63 (32%)	60 (30%)	0,75
Оглушение / Obtundation	50 (26%)	51 (26%)	0,91
Сопор / Sopor	13 (6%)	9 (4%)	0,67
Центральный гемипарез / Central hemiparesis	182 (93%)	184 (92%)	0,88
Гемиплегия / Hemiplegia	79 (40%)	78 (39%)	0,76
Центральный монопарез руки / Arm central monoparesis	10 (5%)	13 (7%)	0,58
Центральный монопарез ноги / Leg central monoparesis	4 (2%)	3 (1%)	0,46
Центральный парез мимической мускулатуры / Central paresis of the mimic muscles	180 (92%)	188 (94%)	0,85
Афазия / Aphasia	59 (30%)	64 (32%)	0,71
Дизартрия / Dysarthria	65 (33%)	67 (34%)	0,89
Расстройства поверхностной чувствительности / Superficial sensitivity disorders	112 (57%)	102 (51%)	0,22
Нарушения глубокой чувствительности, неглект-синдром / Proprioceptive sensitivity disorders, neglect syndrome	80 (41%)	76 (38%)	0,35
Глазодвигательные нарушения / Oculomotor disorders	36 (18%)	28 (14%)	0,18
Гемианопсия / Hemianopsia	55 (28%)	62 (31%)	0,44

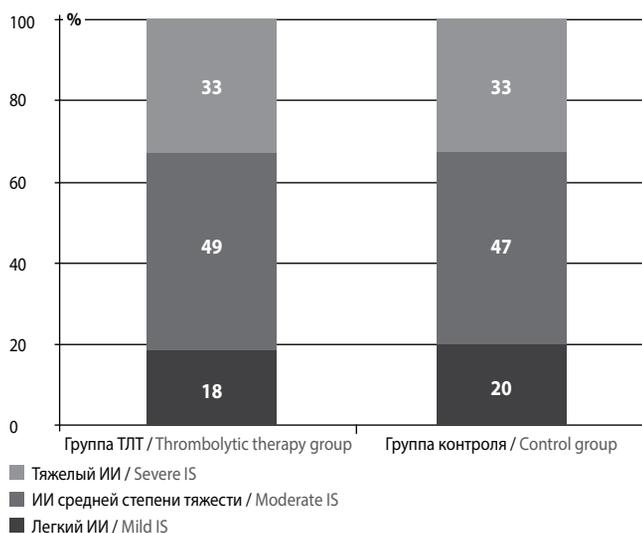


Рис. 3. Распределение пациентов групп ТЛТ и контроля в зависимости от тяжести ИИ

Fig. 3. Stroke severity in patients included in the study

нарушения речи: афазия разной степени выраженности и дизартрия.

Расстройства поверхностной чувствительности (гемигипалгезия, гемианальгезия) отмечались у половины пациентов (табл. 2). Выявлены также нарушения глубокой чувствительности и неглект-синдром.

Глазодвигательные нарушения (ограничение взора, парез взора) изолированно или в сочетании с насильственным поворотом головы в сторону пораженного полушария отмечались несколько чаще у пациентов группы ТЛТ по сравнению с группой контроля. Гемианопсия (ограничение полей зрения) чаще имела место у больных группы контроля.

Несмотря на некоторые различия в частоте встречаемости неврологических симптомов, уровня статистической значимости они не достигли (табл. 2).

Выраженность неврологических нарушений при поступлении у пациентов основной группы составила 15 [10; 18] баллов по шкале инсульта NIH, у больных контрольной группы — 14 [10; 16] баллов ($p=0,85$).

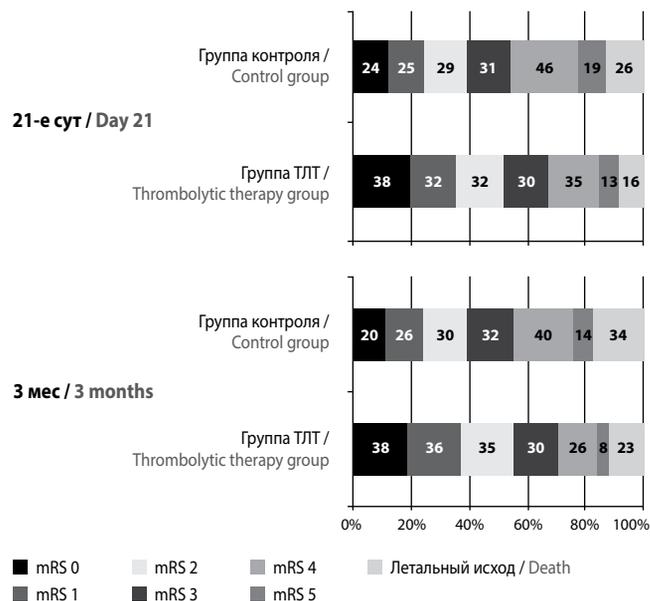
В обеих группах преобладали пациенты с ИИ средней тяжести и тяжелым ИИ (рис. 3). Тяжелый ИИ и ИИ средней степени тяжести составляли большую часть больных с атеротромботическим и кардиоэмболическим ИИ. ИИ сред-

Таблица 3. Динамика выраженности неврологических нарушений по шкале инсульта NIH у обследованных пациентов

Table 3. Dynamics of the NIH Stroke Scale scores in patients included in the study

Группа / Group	Оценка по шкале инсульта NIH, баллы / NIH stroke scale score			
	при поступлении / on admission	через 24 ч / after 24 h	на 7-10-е сут / day 7-10	на 21-е сут / day 21
ТЛТ / Thrombolytic therapy group (n=196)	15 [10; 18]	11 [7; 15]	8 [4; 13]	6 [2; 10]*
Контроль / Control group (n=200)	14 [10; 16]	12 [9; 15]	10 [7; 13]	9 [6; 12]*

Примечание: * $p<0,05$ по сравнению с показателем при поступлении (критерий Вилкоксона).
Note: * $p<0,05$ compared to admission (Wilcoxon test).



Достижение функционального исхода / Achievement of functional outcome	21-е сут / Day 21		3 мес / 3 months	
	OR	95% CI	OR	95% CI
mRS≤1 балла / points	1,71	(1,11–2,65)	1,82	(1,18–2,8)
mRS≤2 балла / points	1,69	(1,39–2,53)	1,88	(1,26–2,8)
Летальный исход / Death	0,59	(0,31–1,15)	0,65	(0,37–1,15)

Рис. 4. Функциональный исход (оценка по mRS) у обследованных пациентов на 21-е сут и через 3 мес после инсульта

Fig. 4. Functional outcome (mRS) 21 days and 3 months after a stroke in patients included in the study

ней степени тяжести превалировал также среди пациентов с инсультом по типу гемореологической микроокклюзии и криптогенным ИИ. Большая часть больных с лакунарным ИИ была представлена пациентами с легким ИИ.

В обеих группах на фоне проведенного лечения отмечена положительная динамика, выражавшаяся в уменьшении выраженности неврологических нарушений, оцененных по шкале инсульта NIH (табл. 3). В группе ТЛТ неврологические симптомы регрессировали в большей степени по сравнению с больными группы контроля, тем не менее не достигнув уровня статистически достоверных различий к 21-м суткам инсульта ($p=0,06$).

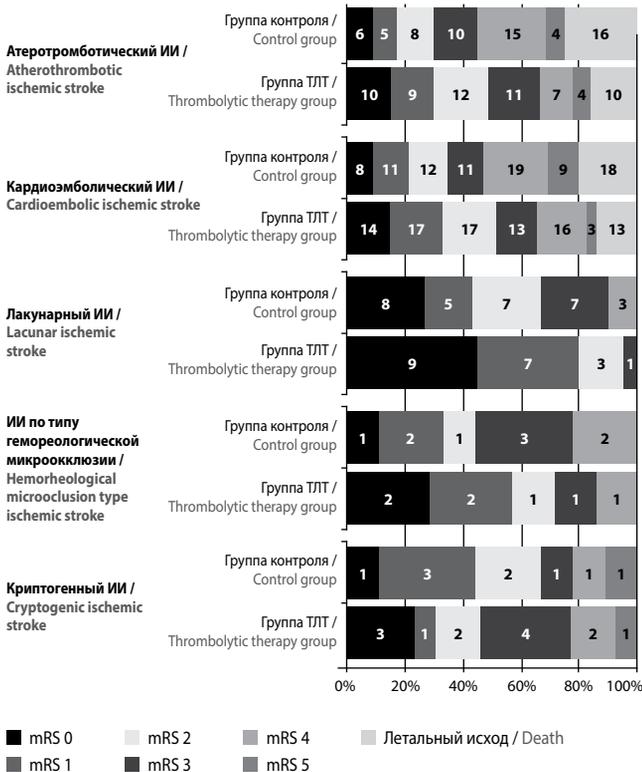


Рис. 5. Функциональный исход (оценка по mRS) через 3 мес после инсульта у обследованных пациентов при различных подтипах ИИ
Fig. 5. Functional outcome (mRS) 3 months after a stroke depending on a stroke subtype in patients included in the study

Применение ТЛТ улучшало функциональный прогноз для больных по сравнению с сопоставимыми по демографическим и клиническим характеристикам пациентами, получившими стандартную терапию (рис. 4, 5). Следует также подчеркнуть, что проведение ТЛТ не влияло на показатели госпитальной летальности в первые 21 сут инсульта, а также летальности в первые 3 мес после ИИ.

Патогенетический подтип ИИ, выявленный по результатам лабораторно-инструментальных методов обследования, не был связан с эффективностью и безопасностью ТЛТ: у пациентов с атеротромботическим и кардиоэмболическим подтипами инсульта функциональный прогноз после ТЛТ был сопоставимым. Выполнение ТЛТ у больных с малыми глубинными инфарктами головного мозга также ассоциировано с лучшим функциональным исходом по сравнению со стандартной терапией.

Для выявления маркеров неблагоприятного прогноза (оценка по шкале mRS 3 балла и более), а также летального исхода на фоне ТЛТ нами проведен расчет отношения шансов (OR) клинических характеристик пациентов (определяемых в рамках оценки шкалы NIH), а также клинико-anamnestических характеристик обследованных больных. Снижение уровня бодрствования (OR 2,2 (1,1–5,6), $p=0,03$), наличие афазии вне зависимости от степени ее выраженности (OR 2,5 (1,1–6,3), $p=0,04$), а также гемиплегия (OR 2,4 (1,1–5,3), $p=0,03$) ассоциированы с неблагоприятным прогнозом заболевания после ТЛТ. Большая вероятность наступления летального исхода отмечена у пациентов со снижением уровня бодрствования (OR 3,1 (1,1–8,8), $p=0,03$), глазодвигатель-

ными нарушениями (парезом взора) (OR 6,8 (2,2–20,9), $p<0,001$) и гемиплегией (OR 6,5 (2,0–21,4), $p=0,002$).

Определены клинико-anamnestические характеристики пациентов с ИИ в первые часы его развития, ассоциированные с неблагоприятным прогнозом заболевания после ТЛТ. Хроническая сердечная недостаточность (OR 2,2 (1,1–5,6), $p=0,03$), сахарный диабет 2-го типа (OR 2,5 (1,1–6,3), $p=0,04$), а также постинфарктный кардиосклероз (OR 2,4 (1,1–5,3), $p=0,03$) связаны с тяжелым функциональным прогнозом (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 3–5 баллов через 3 мес после инсульта). Большая вероятность наступления летального исхода отмечена у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (OR 2,4 (1,1–5,3), $p=0,03$).

Обсуждение

Результаты нашей работы подтверждают эффективность системного тромболизиса с использованием rtPA в первые 270 мин развития острого ИИ на репрезентативной выборке пациентов. Впервые определены клинические (в рамках шкалы NIH) и клинико-anamnestические предикторы эффективности ТЛТ.

Традиционно выделяют несколько факторов, определяющих эффективность внутривенной фибринолитической терапии rtPA (помимо проведения тромболизиса строго в рамках существующих протоколов).

Фактор времени. Более раннее начало внутривенного фибринолизиса обуславливает большую его эффективность и безопасность, демонстрирует максимальную вероятность благоприятного клинического исхода (оценка по mRS 0–1 балл через 3 мес после инсульта) при начале ТЛТ в первые 1–2 ч с постепенным ее уменьшением к завершению окна терапевтических возможностей [6, 26–28].

Выраженность неврологической симптоматики. Вероятность достижения положительного эффекта системного тромболизиса, по данным последнего метаанализа, выше у пациентов с оценкой по шкале NIHSS до 10 баллов и 16–21 балл. Вместе с тем большая выраженность неврологической симптоматики не исключает проведения ТЛТ [6].

Возраст пациентов. Системный тромболизис эффективнее у пациентов моложе 75 лет [29, 30], однако более старший возраст также не является ограничением к его проведению [6, 27, 31], но требует более тщательного взвешивания потенциальных рисков (прежде всего геморрагических осложнений).

Объем и локализация тромба. Протяженные, сложные по составу тромбы интракраниальных артерий менее подвержены реканализации [32] при внутривенном использовании фибринолитика. Действительно, вероятность успешного восстановления кровотока в окклюзированной СМА в сегменте М2 (по мнению разных авторов, варьирует от 30,8% [33] до 77% [34]) существенно выше, чем вероятность реканализации ВСА (от 4% [33] до 35% [34]). Величина тромба в интракраниальной части ВСА или проксимальном (М1) сегменте СМА более 8 мм сводят вероятность успешного восстановления их просвета на фоне системного тромболизиса rtPA к нулю, однако при протяженности тромба 2 мм и менее шансы успешной реканализации превышают 90% [35].

Характер тромба. 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 [36]. Однако на сегодняшний день не существует ни ультразвуковых, ни нейровизуализационных способов быстрой прижизненной диагностики состава тромба, вызвавшего окклюзию интракраниальных артерий.

Список литературы

1. Суслина З.А., Танащян М.М., Ионова В.Г. Ишемический инсульт: кровь, сосудистая стенка, антиромботическая терапия. М., 2005. 248 с.
2. Szikszai Z., Fekete I., Imre S.G. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack and acute ischemic stroke patients: possible predictive value. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003; 28: 51–57. PMID: 12632012.
3. Суслина З.А., Танащян М.М., Домашенко М.А. Антиромботическая терапия ишемических нарушений мозгового кровообращения. М., 2009. 224 с.
4. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. URL: <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
5. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. 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; 44: 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a. PMID: 23370205.
6. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. 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: 1929–1235. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5. PMID: 25106063.
7. Lees K.R., Emberson J., Blackwell L. et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 2016; 47: 2373–2379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013644. PMID: 27507856.
8. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2006; 106(12): 24–31.
9. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Системный медикаментозный тромболизис в остром периоде ишемического инсульта. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2008; (2): 5–12.
10. Домашенко М.А., Максимова М.Ю., Лоскутников М.А. и др. Механизмы реперфузии при внутривенной тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2012; (4): 53–58.
11. Пирадов М.А., Домашенко М.А., Максимова М.Ю. Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта. В кн.: Пирадов М.А., Иллариошкин С.Н., Танащян М.М. (ред.) *Неврология XXI века: диагностические, лечебные и исследовательские технологии: Руководство для врачей*. М., 2015. II: 9–45.
12. Скворцова В.И., Стаховская Л.В., Лелюк В.Г. и др. 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: 13–33.
13. Шамалов Н.А. Проблемы и перспективы реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в России. *Фарматека* 2015; (9): 14–19.
14. Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. PMID: 25517348.
15. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905. PMID: 25671798.
16. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792. PMID: 25671797.
17. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061. PMID: 25882376.
18. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780. PMID: 25882510.
19. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723–1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X. PMID: 26898852.
20. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treat-

Заключение

Системный тромболизис является высокоэффективным методом реперфузии у тщательно отобранных пациентов в первые 270 мин ИИ. Адекватный анализ неврологической симптоматики и клинико-anamnestических данных при поступлении пациента с ИИ позволяет прогнозировать эффективность тромболизиса и может иметь важное значение при планировании тактики лечения пациента и выборе методов реперфузии.

References

1. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Ionova V.G. [Ischemic stroke: blood, vessel wall and antithrombotic treatment]. Moscow, 2005. 248 p. (In Russ.)
2. Szikszai Z., Fekete I., Imre S.G. A comparative study of hemorheological parameters in transient ischemic attack and acute ischemic stroke patients: possible predictive value. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003; 28: 51–57. PMID: 12632012.
3. Suslina Z.A., Tanashyan M.M., Domashenko M.A. [Antithrombotic treatment of the stroke]. Moscow, 2009. 224 p. (In Russ.)
4. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. URL: <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
5. Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. 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; 44: 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a. PMID: 23370205.
6. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. 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: 1929–1235. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5. PMID: 25106063.
7. Lees K.R., Emberson J., Blackwell L. et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 2016; 47: 2373–2379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013644. PMID: 27507856.
8. Skvortzova V.I., Golukhov G.N., Gubskiy L.V. et al. [Systemic thrombolytic therapy for ischemic stroke]. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006; 106(12): 24–31. (In Russ.)
9. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Loskutnikov M.A. et al. [Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke]. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2008; (2): 5–12. (In Russ.)
10. Domashenko M.A., Maksimova M.Yu., Loskutnikov M.A. et al. [Reperfusion mechanisms for intravenous thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke]. *Neurologiya, neyropsikhiatriya, psichosomatika*. 2012; (4): 53–58. (In Russ.)
11. Piradov M.A., Domashenko M.A., Maksimova M.Yu. [Reperfusion treatment of ischemic stroke]. In: M.A. Piradov, S.N. Illarioshkin, M.M. Tanashyan (eds.) [Neurology of the XXI Century: Diagnostic, Medical and Research Technologies: A Guide for Doctors]. Moscow, 2015. II: 9–45. (In Russ.)
12. Skvortzova V.I., Stakhovskaya L.V., Lelyuk V.G. et al. [Modernization of stroke care system in Russian Federation]. In: [Materials of the Russian conference «Modernization of care system of patients with cerebrovascular diseases»]. Yaroslavl, 2011: 13–33. (In Russ.)
13. Shamalov N.A. [Problems and perspectives of reperfusion therapy of ischemic stroke in Russia]. *Pharmateka* 2015; (9): 14–19. (In Russ.)
14. Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D. et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587. PMID: 25517348.
15. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 1019–1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905. PMID: 25671798.
16. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J. et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med* 2015; 372: 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792. PMID: 25671797.
17. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2285–2295. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061. PMID: 25882376.
18. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med* 2015; 372: 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780. PMID: 25882510.
19. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet* 2016; 387: 1723–1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X. PMID: 26898852.
20. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early

ment. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2015; 46: 3020–3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074. PMID: 26123479.

21. 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: 2450–2456. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017320. PMID: 28747462.

22. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442. PMID: 29129157.

23. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378: 708–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973. PMID: 29364767.

24. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 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* 2018; 49: e46–e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158. PMID: 29367334.

25. Пирадов М.А., Танашян М.М., Максимова М.Ю. (ред.) Инсульт: современные технологии диагностики и лечения. М., 2018. 360 с. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909.

26. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–1703. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6. PMID: 20472172.

27. Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I. 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 [published correction appears in *Lancet* 2012; 380: 730]. *Lancet* 2012; 379: 2352–2363. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5. PMID: 22632908.

28. Fonarow G.C., Zhao X., Smith E.E. et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 2014; 311: 1632–1640. DOI: 10.1001/jama.2014.3203. PMID: 24756513.

29. Obviagele B., Reeves M.J., Nasiri M. et al. A simple risk index and thrombolytic treatment response in acute ischemic stroke. *JAMA Neurol* 2014; 71: 848–854. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.689. PMID: 24798141.

30. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.

31. 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; 359: 1317–1322. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656. PMID: 18815396.

32. Urbach H., Hartmann A., Pohl C. et al. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? *Neuroradiology* 2002; 44: 695–699. DOI: 10.1007/s00234-002-0762-6. PMID: 12185548.

33. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. 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: 2254–2258. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592535. PMID: 20829513.

34. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903. DOI: 10.1056/NEJMoa1214300. PMID: 23390923.

35. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42: 1775–1777. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.609693. PMID: 21474810.

36. Del Zoppo C.J., Poock K., Pessin M.S. et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78–86. DOI: 10.1002/ana.410320113. PMID: 1642475.

Поступила 28.11.2018
Принята в печать 13.12.2018

Информация об авторах: Домашенко Максим Алексеевич — к.м.н., зам. главного врача ГКБ им. С.П. Боткина, Москва, Россия; Максимова Марина Юрьевна — д.м.н., проф., зав. 2-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; Танашян Маринэ Мовсесовна — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, зав. 1-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия

Information about the authors: Maksim A. Domashenko, PhD (Med.), Deputy chief doctor, S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Marina Yu. Maksimova, Dr. Sci. (Med.), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; Marine M. Tanashyan, Dr. Sci. (Med.), Prof., Deputy director of science, Head of the 1st Neurology Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia

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; 46: 3020–3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074. PMID: 26123479.

21. 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: 2450–2456. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017320. PMID: 28747462.

22. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C. et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N Engl J Med* 2018; 378: 11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442. PMID: 29129157.

23. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S. et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med* 2018; 378: 708–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973. PMID: 29364767.

24. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. 2018 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* 2018; 49: e46–e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158. PMID: 29367334.

25. Piradov M.A., Tanashyan M.M., Maksimova M.Yu. (eds.) [Stroke: modern technologies of diagnosis and treatment]. Moscow, 2018. 360 p. DOI: 10.24421/MP.2018.18.15909. (In Russ.)

26. Lees K., Bluhmki E., von Kummer R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials. *Lancet* 2010; 375: 1695–1703. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60491-6. PMID: 20472172.

27. Sandercock P., Wardlaw J.M., Lindley R.I. 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 [published correction appears in *Lancet* 2012; 380: 730]. *Lancet* 2012; 379: 2352–2363. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5. PMID: 22632908.

28. Fonarow G.C., Zhao X., Smith E.E. et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA* 2014; 311: 1632–1640. DOI: 10.1001/jama.2014.3203. PMID: 24756513.

29. Obviagele B., Reeves M.J., Nasiri M. et al. A simple risk index and thrombolytic treatment response in acute ischemic stroke. *JAMA Neurol* 2014; 71: 848–854. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.689. PMID: 24798141.

30. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.

31. 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; 359: 1317–1322. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656. PMID: 18815396.

32. Urbach H., Hartmann A., Pohl C. et al. Local intra-arterial thrombolysis in the carotid territory: does recanalization depend on the thromboembolus type? *Neuroradiology* 2002; 44: 695–699. DOI: 10.1007/s00234-002-0762-6. PMID: 12185548.

33. Bhatia R., Hill M.D., Shobha N. et al. 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: 2254–2258. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.592535. PMID: 20829513.

34. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med* 2013; 368: 893–903. DOI: 10.1056/NEJMoa1214300. PMID: 23390923.

35. Riedel C.H., Zimmermann P., Jensen-Kondering U. et al. The importance of size: successful recanalization by intravenous thrombolysis in acute anterior stroke depends on thrombus length. *Stroke* 2011; 42: 1775–1777. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.609693. PMID: 21474810.

36. Del Zoppo C.J., Poock K., Pessin M.S. et al. Recombinant tissue plasminogen activator in acute thrombotic and embolic stroke. *Ann Neurol* 1992; 32: 78–86. DOI: 10.1002/ana.410320113. PMID: 1642475.

Received 28.11.2018
Accepted 13.12.2018