

# Состояние тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом после системного тромболизиса

*М.А. Домашенко, М.Ю. Максимова,  
М.Э. Гафарова, М.В. Костырева, А.А. Шабалина*

Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте является эффективным методом лечения у определенной категории больных в течение 4,5 ч после появления первых симптомов заболевания. Вместе с тем, согласно протоколу ее проведения, применение любых антитромботических препаратов в 1-е сутки после тромболизиса противопоказано. Продемонстрирована активизация тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза у пациентов с ишемическим инсультом в 1-е сутки после системной тромболитической терапии, в большей степени при атеротромботическом инсульте.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, системный тромболизис, антиагреганты, агрегация тромбоцитов, алтеплаза.

Стратегическими направлениями в лечении ишемического инсульта (ИИ) являются нейропротекция и реперфузия. Под нейропротекцией подразумевают назначение лекарственных средств, способствующих сохранению жизнеспособности нейронов. Несмотря на большое количество экспериментальных работ по поиску и изучению препаратов с нейропротекторной активностью, в настоящее время убедительной доказательной базы в отношении этого подхода к лечению пациентов с ИИ не существует [1]. Вместе с тем второе стратегическое направление в терапии острых ишемических нарушений мозгового кровообращения – реперфузия, т.е. назначение препаратов и/или механических устройств, направленных на растворение и/или удаление тромба, вызвавшего закупорку сосудов головного мозга, – является не только патогенетически обоснованным, но и подкрепленным доказательной базой рандомизированных контролируемых исследований. Реперфузия может достигаться путем внутривенного (системный тромболизис), внутриартериального (селективный тромболизис) введения фибринолитиков, их комбинаций, путем усиления действия системного тромболизиса с помощью ультразвука

(сонотромболизис), а также при использовании различных механических способов экстракции тромба.

Внутривенное введение алтеплазы (рекомбинантный тканевый активатор плазминогена, rt-PA) в дозе 0,9 мг/кг в первые 4,5 ч от начала ИИ получило самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению как в европейских (ESO, 2008/2009), так и в североамериканских (AHA/ASA, 2013) руководствах по ведению пациентов с острым ИИ [1, 2]. Столь высокий уровень доказательности этого терапевтического метода основывается на результатах опубликованных к настоящему времени пяти международных плацебоконтролируемых исследований (NINDS, ECASS I, ECASS II, ATLANTIS, ECASS III), нескольких метаанализов и анализов индивидуальных данных, а также на данных международного регистра SITS (Safe Implementation of Treatments in Stroke) по изучению эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA для лечения острого ИИ [3–11]. Наиболее важным преимуществом этого вида лечения ИИ является улучшение функционального исхода: так, по данным анализа лечения 23 942 пациентов из регистра SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatment in Stroke-International Stroke Thrombolysis Registry), уровень функциональной независимости составил 57 и 60% для пациентов, которым была проведена терапия rt-PA в первые 3 ч и в интервале 3,0–4,5 ч от развития первых симптомов заболевания соответственно [11]. Также в 2013 г. были опубликованы результаты исследования IST-3 (Third International Stroke Trial), продемонстрировавшие улучшение качества жизни спустя 18 мес после инсульта у пациентов, которым был проведен системный тромболизис, по сравнению с больными, которым тромболизис проведен не был [12].

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН, Москва.

**Максим Алексеевич Домашенко** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. 2-го неврологического отделения.

**Марина Юрьевна Максимова** – профессор, гл. науч. сотр. 2-го неврологического отделения.

**Марина Эдуардовна Гафарова** – аспирант 2-го неврологического отделения.

**Марина Владимировна Костырева** – врач-лаборант, лаборатория гемореологии и нейроиммунологии.

**Алла Анатольевна Шабалина** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., рук. лаборатории гемореологии и нейроиммунологии.

**Таблица 1.** Клиническая характеристика обследованных

Характеристика	Группа ТЛТ	Группа сравнения
Возраст, годы	61 [55; 67]	64 [57; 73]
Пол, абс. (%)		
женщины	18 (30,0)	21 (35,0)
мужчины	42 (70,0)	39 (65,0)
“Латерализация” инфаркта мозга (количество инфарктов в левом полушарии), абс. (%)	36 (60,0)	33 (55,0)
Оценка по шкале NIHSS на момент взятия крови, баллы	11,5 [7,25; 15,75]	10,5 [6,50; 14,25]
Подтип ИИ (в соответствии с критериями TOAST), абс. (%)		
атеротромботический	17 (28,3)	18 (30,0)
кардиоэмболический	25 (41,7)	24 (40,0)
лакунарный	1 (1,7)	5 (8,3)
инсульт другой установленной этиологии	13 (21,7)	12 (20,0)
криптогенный инсульт	4 (6,7)	1 (1,7)

Обозначения: TOAST – Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment.

Последнее десятилетие ознаменовано стремительным увеличением количества работ, посвященных изучению альтернативных способов введения тромболитика и/или достижения реперфузии (внутриартериальный тромболизис, комбинация внутривенного и внутриартериального способов введения тромболитика, различные способы механической тромбэкстракции и тромбэктомии и т.д.). К сожалению, ни один из перечисленных методов к настоящему времени не оправдал возлагаемых на него ожиданий в рамках медицины, основанной на доказательствах. Так, внутриартериальный тромболизис, при котором доза активного вещества значительно меньше, чем при использовании внутривенного введения тромболитика, – фибринолитик вводится непосредственно в область тромботической закупорки, – сопряжен со значительно большим процентом летальных исходов, чем системный тромболизис [13]. Усиление действия тромболитика с помощью ультразвука (сонотромболизис) не нашло активного применения в широкой клинической практике в связи с противоречивыми результатами рандомизированных исследований [14, 15]. Большие надежды возлагались мировыми экспертами в области ангионеврологии на так называемую концепцию bridging (от англ. bridge – “мост”), при которой пациенту назначается внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ) rt-PA, а при ее неэффективности проводится внутриартериальный тромболизис или механическая тромбэктомия. Ожидания экспертов также не оправдались, и в 2012 г. международное исследование IMS III (Interventional Management of Stroke III), направленное на доказательство эффективности и безопасности этого подхода ТЛТ по сравнению с системным тромболизисом, было прекращено: на этапе предварительной оценки данных исследователи не смогли доказать преимущества bridging-подхода перед системным тромболизисом [16].

В последнее десятилетие отмечается бум по созданию различных по механизму действия средств механической тромбэктомии (аспирации тромба, тромбэкстракции и т.д.). При этом десятки различных моделей аспираторов тромба, ретриверов, стент-ретриверов и ряда других устройств проходили клинические испытания, и только две модели – Merci и Penumbra – получили одобрение FDA (Food and Drug Administration – Управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) для использования в широкой клинической практике [2, 17–20]. Вместе с тем нельзя не прокомментировать критически такое решение, учитывая как небольшое количество пациентов, участвовавших в исследованиях по эндоваскулярному лечению ИИ, так и высокие показатели летальности и инвалидизации на фоне использования этих устройств, даже несмотря на достоверно более высокий процент реканализации, достигающий, например, для современных ретриверов Trevo более 80% [20]. Во многом подобные результаты были изначально “заложены” в протоколы исследования, в частности MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia), в котором под критерии включения попадали достаточно “тяжелые” пациенты [17]. Следует отметить, что технологии инвазивных вмешательств в остром периоде ИИ в настоящее время исследуются необычайно активно, и в ближайшие годы возможно ожидать появления всё новых устройств с доказанной эффективностью.

Итак, как отмечено выше, из всего многообразия методов реперфузии только системный тромболизис является “золотым стандартом” лечения для определенной категории пациентов в остром периоде ИИ. Вместе с тем следует подчеркнуть, что, несмотря на доказанную эффективность, тромболизис по своей сути – симптоматическая терапия, поскольку мишенью для его действия является лишь тромб/эмбол, вызвавший окклюзию экстра- или интрацеребральной артерии, в то время как причина тромбообразования (атеросклероз брахиоцефальных артерий с наличием стенозирующей просвет бляшки, кардиальная патология с развитием внутрикамерного или клапанного тромбообразования, протромботическое состояние крови и др.) не устраняется [21]. Этим обусловлен высокий процент случаев (20–34%) ранней реокклюзии и ретромбоза в 1-е сутки после успешно выполненного тромболизиса [22–24]. Кроме того, согласно международным рекомендациям, применение любых антитромботических препаратов (антиагрегантов, антикоагулянтов) в первые 24 ч после тромболизиса противопоказано [1, 2].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния тромбоцитарно-сосудистого компонента системы гемостаза у пациентов с ИИ в 1-е сутки после системного тромболизиса.

### Материал и методы

Под нашим наблюдением находилось 60 пациентов (18 женщин, 42 мужчины) с острым ИИ, которым согласно

международным и отечественным рекомендациям была произведена внутривенная ТЛТ препаратом алтеплаза (rt-PA, Актилизе) [1, 2]. Средний возраст обследованных составил 61 [55; 67] год; среднее время от момента развития симптоматики до поступления пациентов в стационар – 150 [118; 170,5] мин; среднее время от поступления до начала ТЛТ – 40,5 [30; 60] мин; средняя оценка выраженности неврологической симптоматики при поступлении – 14 [10; 17] баллов по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale).

Исходы инсульта на фоне ТЛТ оценивали по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin Scale – mRS) спустя 3 мес после возникновения неврологических нарушений. Благоприятным исходом инсульта считали достижение у пациента оценки по mRS 2 балла и менее. Подобного результата удалось добиться у 53,3% пациентов. В целом исходы после проведенной ТЛТ у наблюдаемых больных соответствовали данным международных плацебоконтролируемых исследований, а также данным международного регистра SITS [3, 11].

Рекализацию оценивали у всех пациентов с помощью компьютерно-томографической или магнитно-резонансной ангиографии до и сразу после проведения тромболиза. Полное восстановление кровотока по данным ангионейровизуализации отмечалось у 31 пациента (51,7%).

Исходя из цели работы, у пациентов в 1-е сутки после тромболиза проводилось исследование агрегации тромбоцитов (АТ) (под воздействием индукторов – адреналина и аденозиндифосфата (АДФ)) по методу G. Born [25], усовершенствованному J. O'Brien [26], при воздействии АДФ в конечной концентрации  $1,2 \times 10^{-6}$  ммоль (АТ-АДФ) и адреналина в концентрации  $6,2 \times 10^{-6}$  ммоль (АТ-Адр) на агрегометре Алат 2 (Biola Ltd., Россия).

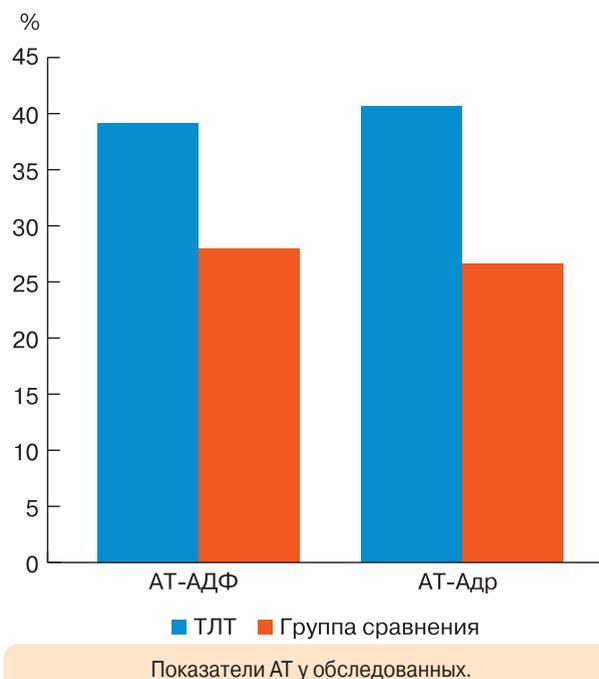
Группу сравнения составили 60 пациентов с ИИ в 1-е сутки его развития, которым ТЛТ не проводилась. Пациенты основной и контрольной групп были сопоставимы по основным демографическим и клиническим характеристикам (табл. 1).

Статистическую обработку полученных данных проводили при помощи пакета программ Statistica 6.0.

## Результаты и обсуждение

Результаты исследования агрегационных свойств тромбоцитов представлены на рисунке. В группе ТЛТ показатели АТ-АДФ и АТ-Адр составили 41 [27; 52] и 42 [23; 63]% соответственно, что статистически достоверно превышало показатели группы сравнения – 29 [22; 41] и 28,5 [21; 43]% соответственно ( $p < 0,05$ ).

При анализе показателей АТ при различных подтипах ИИ (табл. 2) был выявлен однонаправленный характер изменений: как при атеротромботическом, так и при кардиоэмболическом подтипе ИИ наблюдалось статистически



достоверное превышение показателей АТ под воздействием обоих индукторов у пациентов группы ТЛТ по сравнению с пациентами, получавшими стандартную терапию ( $p < 0,05$ ). При этом в группе ТЛТ у пациентов с атеротромботическим инсультом показатели АТ были статистически значимо выше, чем у пациентов с кардиоэмболическим инсультом.

Таким образом, нами установлено, что в 1-е сутки после ТЛТ отмечается активизация тромбоцитарно-сосудистого звена гемостаза, что проявляется в статистически достоверном увеличении показателей АТ, которые оказались наиболее высокими при атеротромботическом инсульте. Полученные данные могут свидетельствовать как о необходимости контроля состояния тромбоцитарно-сосудистого звена системы гемостаза, особенно у пациентов с атеротромботическим инсультом в 1-е сутки ИИ, так и о необходимости проведения дальнейших исследований по возможно более раннему (в течение первых 24 ч после ТЛТ) назначению антитромбоцитарных препаратов у пациентов после системного тромболиза.

**Таблица 2.** Показатели АТ у больных при различных подтипах ИИ (в %)

Показатель	Группа ТЛТ		Группа сравнения	
	АТИ	КЭИ	АТИ	КЭИ
АТ-АДФ	49 [21; 53]**	38,5 [27; 48,25]	25,5 [19; 34]	30 [26; 43]
АТ-Адр	51 [38; 64]**	35 [20,75; 55,5]	32,5 [20; 41]	27,5 [23; 43]

\*  $p < 0,05$  между показателями группы ТЛТ и группы сравнения;  
 \*  $p < 0,05$  между показателями группы АТИ и группы КЭИ.  
 Обозначения: АТИ – атеротромботический инсульт, КЭИ – кардиоэмболический инсульт.

### Список литературы

- Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008/2009 // <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
- Jauch E. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology // Stroke. 2013. V. 44. P. 870.
- 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. V. 333. P. 1581.
- Hacke W. et al.; ECASS Study Group // JAMA. 1995. V. 274. P. 1017.
- Hacke W. et al. // Lancet. 1998. V. 352. P. 1245.
- Clark W. et al. // JAMA. 1999. V. 282. P. 2019.
- Hacke W. et al. // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. P. 1317.
- Wardlaw J. et al. // Cochrane Database Syst. Rev. 2003. № 3. CD000213.
- Hacke W. et al. // Lancet. 2004. V. 363. P. 768.
- Lees K. et al. // Lancet. 2010. V. 375. P. 1695.
- Ahmed N. et al. // Lancet Neurol. 2010. V. 9. P. 866.
- IST-3 collaborative group // Lancet Neurol. 2013. V. 12. P. 768.
- Furlan A. et al. // JAMA. 1999. V. 282. P. 2003.
- Alexandrov A.V. et al. // N. Engl. J. Med. 2004. V. 351. P. 2170.
- Daffertshofer M. et al. // Stroke. 2005. V. 36. P. 1441.
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Interventional Management of Stroke III Trial (IMS III) // [http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinical\\_trials/NCT00359424.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinical_trials/NCT00359424.htm). Accessed September 12, 2012.
- Smith W. et al.; MERCI Trial Investigators // Stroke. 2005. V. 36. P. 1432.
- Smith W. et al. // Stroke. 2009. V. 40. P. 2761.
- Saver J. et al. // Lancet. 2012. V. 380. P. 1241.
- Nogueira R. et al. // Lancet. 2012. V. 380. P. 1231.
- Пирадов М.А. // Анн. клин. и экспер. неврол. 2007. № 1. С. 17.
- Alexandrov A.V., Grotta J.C. // Neurology. 2002. V. 59. P. 862.
- Rubiera M. et al. // Stroke. 2005. V. 36. P. 1452.
- Saqqur M. et al. // Stroke. 2007. V. 38. P. 69.
- Born G. // Nature. 1962. V. 194. P. 927.
- O'Brien J. // J. Clin. Pathol. 1964. V. 17. P. 275.

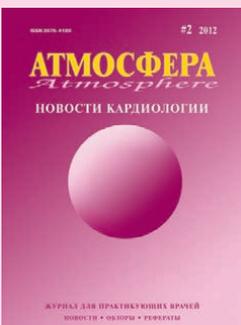
*Работа поддержана Грантом Президента Российской Федерации по государственной поддержке ведущих научных школ РФ НШ-6088.2014.7*



**Продолжается подписка на научно-практический журнал**

### “НЕРВНЫЕ БОЛЕЗНИ”

**Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 380 руб., на один номер – 190 руб. Подписной индекс 81610.**



**Продолжается подписка на научно-практический журнал**

### “АТМОСФЕРА. НОВОСТИ КАРДИОЛОГИИ”

**Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 340 руб., на один номер – 170 руб. Подписной индекс 37211.**

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