

Сравнительный анализ эффективности и безопасности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы при этапной реперфузионной терапии ишемического инсульта

С.Д. Казаков^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9818-5549>, docstastomsk@gmail.com

Д.М. Плотников^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>, dmarkych@gmail.com

А.Ф. Канев¹, <https://orcid.org/0000-0001-9612-8815>, alexkanev92@gmail.com

Е.М. Каменских¹, <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>, kamenskih.em@ssmu.ru

В.М. Алифирова¹, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>, alifirova.vm@ssmu.ru

¹ Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2

² Томская областная клиническая больница; 634063, Россия, Томск, ул. Ивана Черных, д. 96

Резюме

Введение. Этапная реперфузионная терапия – основной метод лечения ишемического инсульта (ИИ) вследствие проксимальной окклюзии, эффективность которого зависит от быстроты его проведения. Увеличить скорость проведения системной тромболитической терапии (сТЛТ) и уменьшить задержку до механической тромбэкстракции (МТЭ) возможно за счет применения болюсных форм тромболитических препаратов.

Цель. Оценить эффективность и безопасность использования неиммуногенной стафилокиназы по сравнению с алтеплазой при этапной реперфузионной терапии ИИ в реальной клинической практике регионального сосудистого центра (РСЦ).

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование сочетанного применения сТЛТ и МТЭ для лечения ИИ вследствие проксимальной окклюзии из регистра реперфузионной терапии РСЦ Томской областной клинической больницы (ТОКБ) с 2017 по 2023 г. В итоговый анализ вошли 49 пациентов, получивших неиммуногенную стафилокиназу, и 26 пациентов, получивших алтеплазу.

Результаты. Время между этапами реперфузионной терапии составило 92,0 [65,0–130,0] мин в группе неиммуногенной стафилокиназы и 35,0 [25,0–50,0] мин в группе алтеплазы ($p < 0,001$). Не выявлено межгрупповых различий по частоте развития симптомных геморрагических трансформаций (сГТ): 8,1% в группе неиммуногенной стафилокиназы и 3,8% в группе алтеплазы ($p = 0,476$). Летальность в обеих группах достоверно не отличалась и составляла 30,6% и 26,9% соответственно. Благоприятный функциональный исход в группе неиммуногенной стафилокиназы наблюдался у 40,8% пациентов, в группе алтеплазы – у 23,1% ($p = 0,151$).

Заключение. Выявлена сопоставимая эффективность и безопасность неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы в рамках этапной реперфузионной терапии. Применение неиммуногенной стафилокиназы ассоциировано с уменьшением времени между этапами реперфузионной терапии.

Ключевые слова: этапная реперфузионная терапия, геморрагическая трансформация, болюсный тромболитический препарат, системная тромболитическая терапия, терапевтическое окно

Финансирование: Работа выполнена при поддержке гранта Российского научного фонда «Разработка прецизионного метода прогнозирования развития геморрагической трансформации после системной тромболитической терапии ишемического инсульта путем оценки активности нейровоспаления», соглашение №23-25-00342 от 17.01.2023.

Для цитирования: Казаков СД, Плотников ДМ, Канев АФ, Каменских ЕМ, Алифирова ВМ. Сравнительный анализ эффективности и безопасности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы при этапной реперфузионной терапии ишемического инсульта. *Медицинский совет*. 2024;18(22):8–15. <https://doi.org/10.21518/ms2024-487>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative analysis of the efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase and alteplase in bridging therapy of ischemic stroke

Stanislav D. Kazakov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9818-5549>, docstastomsk@gmail.com

Denis M. Plotnikov^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5528-1634>, dmarkych@gmail.com

Alexander F. Kanev¹, <https://orcid.org/0000-0001-9612-8815>, alexkanev92@gmail.com

Ekaterina M. Kamenskih¹, <https://orcid.org/0000-0003-0814-8344>, kamenskih.em@ssmu.ru

Valentina M. Alifirova¹, <https://orcid.org/0000-0002-4140-3223>, alifirova.vm@ssmu.ru

¹ Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia

² Tomsk Regional Clinical Hospital; 96, Ivan Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia

Abstract

Introduction. Bridging therapy is the main method of treating ischemic stroke (IS) due to proximal occlusion, the effectiveness of which depends on the speed of its implementation. It is possible to increase the speed of systemic thrombolytic therapy (STT) and reduce the delay before mechanical thrombectomy (MT) by using bolus forms of thrombolytic drugs.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of using non-immunogenic staphylokinase compared to alteplase in bridging therapy of IS in real clinical practice of a regional stroke center (RSC).

Materials and methods. A retrospective study of the combined use of STT and MT for the treatment of IS due to proximal occlusion was conducted from the reperfusion therapy registry of the RSC of the Tomsk Regional Clinical Hospital from 2017 to 2023. The final analysis included 49 patients who received non-immunogenic staphylokinase and 26 patients who received alteplase.

Results. The time between the stages of bridging therapy was 92.0 [65.0–130.0] min in the non-immunogenic staphylokinase group and 35.0 [25.0–50.0] min in the alteplase group ($p < 0.001$). No intergroup differences were found in the incidence of symptomatic hemorrhagic transformation: 8.1% in the non-immunogenic staphylokinase group and 3.8% in the alteplase group ($p = 0.476$). Mortality in both groups did not differ significantly and was 30.6% and 26.9%, respectively. Favorable functional outcome was observed in 40.8% of patients in the non-immunogenic staphylokinase group and in 23.1% in the alteplase group ($p = 0.151$).

Conclusion. Comparable efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase and alteplase in the context of staged reperfusion therapy were revealed. The use of non-immunogenic staphylokinase is associated with a decrease in the time between the stages of bridging therapy.

Keywords: bridging therapy, hemorrhagic transformation, bolus thrombolytic drug, systemic thrombolytic therapy, therapeutic window

Funding: The work was performed with support of Russian Science Foundation grant for the development of a precision method capable of predicting haemorrhagic transformation by evaluating the neuroinflammatory activity after systemic thrombolytic therapy for ischemic stroke (Agreement No. 23-25-00342 of January 17, 2023).

For citation: Kazakov SD, Plotnikov DM, Kanev AF, Kamenskih EM, Alifirova VM. Comparative analysis of the efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase and alteplase in bridging therapy of ischemic stroke. *Meditsinskiy Sovet*. 2024;18(22):8–15. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-487>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт (ИИ) по-прежнему остается ведущей причиной смертности и инвалидизации во всем мире. В 2020 г. в мировой популяции насчитывалось 68,16 млн человек, перенесших ИИ, и было зарегистрировано порядка 7,7 млн новых случаев заболевания [1, 2]. Смертность от ИИ в Российской Федерации составляет 175 случаев на 100 тыс. жителей, а первичная инвалидизация после перенесенного заболевания составляет 3,2 случая на 10 тыс. населения и занимает неизменное первое место в структуре инвалидности среди людей пожилого возраста [3]. Увеличение доли пожилого населения одновременно с уменьшением среднего возраста дебюта заболевания из-за распространения факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в популяции повышают актуальность обозначенной проблемы и диктуют необходимость разработки новых и совершенствования существующих способов прогнозирования и лечения ИИ [4, 5].

Скорейшее начало лечения после дебюта симптомов ИИ имеет решающее значение для достижения благоприятного исхода заболевания. В настоящее время единственными доступными методами реперфузионной терапии являются системная тромболитическая терапия (сТЛТ) и механическая тромбэкстракция (МТЭ) либо их последовательная комбинация, получившая название этапной реперфузии или «мост-терапии» (bridging therapy). Согласно действующим российским («Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая

атака у взрослых»¹) и международным клиническим рекомендациям, этапная реперфузия оптимальна для лечения ИИ вследствие проксимальной окклюзии по сравнению с изолированной МТЭ, так как позволяет достичь полной или частичной реканализации до начала эндоваскулярного вмешательства и тем самым уменьшить размер зоны ишемического повреждения [6, 7]. В свою очередь, снижение объема и плотности внутриартериального тромба после сТЛТ может облегчить его извлечение в ходе МТЭ [8]. Кроме того, сТЛТ эффективна при сопутствующей дистальной окклюзии мелкокалиберных артерий, недоступных для МТЭ [9].

Несомненно, важнейшим моментом, необходимым для достижения благоприятного исхода при этапной реперфузии, является отсутствие задержки времени между сТЛТ и МТЭ [10]. Применение алтеплазы требует расчета дозы тромболитика, а следовательно, измерения массы тела пациента и его последовательное (болюсное и инфузионное) введение на протяжении 1 ч [11]. Таким образом, существенное значение приобретают тромболитики, внутривенное введение которых осуществляется болюсно в универсальной терапевтической дозе вне зависимости от массы тела. Одним из таких тромболитиков является неиммуногенная стафилокиназа, представляющая собой рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы [12, 13]. С помощью неиммуногенной стафилокиназы возможно сокращение времени до начала сТЛТ и уменьшение общего

¹ Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых: клинические рекомендации. 2021. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/171_2.

времени введения препарата, что способствует скорейшему старту МТЭ при неэффективности сТЛТ.

Целью настоящего клинического исследования (КИ) являлся сравнительный анализ эффективности и безопасности неиммуногенной стафилокиназы по сравнению с алтеплазой при этапной реперфузионной терапии ИИ в Региональном сосудистом центре (РСЦ) Томской областной клинической больницы (ТОКБ) с 2017 по 2023 г.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ случаев комбинированного лечения ИИ из регистра реперфузионной терапии РСЦ ТОКБ с 2017 по 2023 г. КИ было одобрено локальным этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России – заключение №9454 от 27 апреля 2023 г. Из регистра были отобраны данные 75 пациентов, которые в качестве специфического лечения ИИ в каротидном бассейне получили сТЛТ с последующей МТЭ, проведенные в соответствии с протоколом реперфузионной терапии [14]. В качестве тромболитика в РСЦ ТОКБ использовали алтеплазу (Актилизе®, Boehringer Ingelheim, Германия) и со второй половины 2022 г. – неиммуногенную стафилокиназу (МНН/химическое наименование – рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, Фортелизин®, «СупраГен», Россия); для МТЭ применялись стент-ретриверы Solitaire®, Trevo®, аспирационная система Penumbra®.

Регистр содержал следующие параметры для оценки: пол, возраст, вид используемого тромболитика, тяжесть неврологического дефицита по шкале National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) перед реперфузионной терапией и на момент выписки, время от начала инсульта до поступления в стационар, время от поступления до вмешательства, количество проведенных койко-дней, выраженность ранних ишемических изменений по шкале Alberta Stroke Program Early CT Score (ASPECTS), исход госпитализации и наличие геморрагической трансформации (ГТ) по данным компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, выполненной через 24 ч после вмешательства. Для оценки исходов госпитализации были выделены 3 категории: 1) улучшение или благоприятный исход – снижение выраженности неврологического дефицита на ≥ 4 баллов по шкале NIHSS; 2) без эффекта – увеличение выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS либо его снижение на < 4 баллов; 3) смерть. Типы ГТ были определены в соответствии с Гейдельбергской классификацией, согласно которой выделяют геморрагический инфаркт 1-го и 2-го типа (ГИ-1 и ГИ-2), паренхиматозные гематомы 1-го и 2-го типа (ПГ-1 и ПГ-2), кровоизлияния вне зоны инфаркта или экстрааксиальные кровоизлияния [15]. Симптомная ГТ (сГТ) была классифицирована по критериям, установленным в исследовании ECASS III, как любая ГТ, выявленная при нейровизуализации, в сочетании с нарастанием неврологического дефицита по шкале NIHSS ≥ 4 баллов или летальным исходом в отсутствие других причин, обуславливающих ухудшение клинического состояния пациента [16].

Статистическая обработка

Статистический анализ данных и графическое представление результатов выполнены с применением языка программирования R. Использованы стандартные возможности языка и библиотеки dplyr, gplots, corrplot, ggstatsplot, rstatix, PairedData, ggpubr. Количественные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [IQR; Q1; Q3], качественные – в виде абсолютных чисел встречаемости показателя и его процентного соотношения. Для проверки соответствия полученных данных закону нормального распределения использовался тест Колмогорова – Смирнова, после чего первоначальная гипотеза была отвергнута, что потребовало применения методов непараметрического анализа. Для межгруппового сравнения количественных показателей использовался тест Манна – Уитни (Mann–Whitney U test). Для анализа изменения показателя между разными временными точками внутри одной группы использовали критерий Вилкоксона (Wilcoxon rank sum test for dependent variables). Для сравнения показателей, представленных в номинальных шкалах, использовался тест Хи-квадрат Пирсона (Pearson chi-square test). Во всех случаях в качестве критерия статистической значимости использовался уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

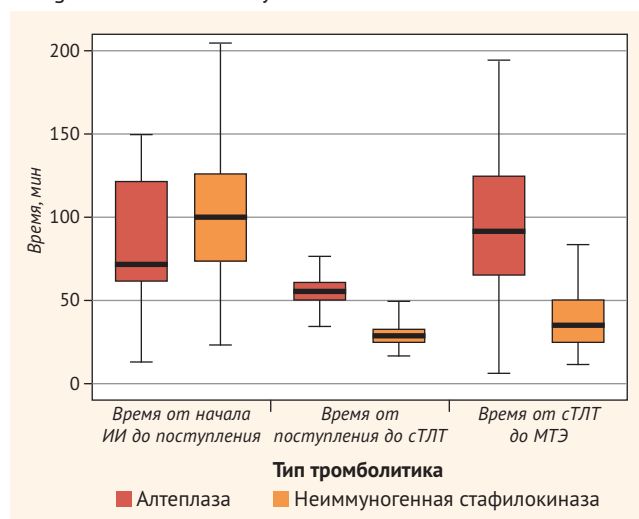
Из 75 пациентов, которым выполнили этапную реперфузионную терапию, 26 в качестве тромболитика получили алтеплазу и 49 неиммуногенную стафилокиназу. Подробно характеристика исследуемых групп представлена в *табл. 1*. Пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, оценке по шкале ASPECTS и времени от момента начала симптомов до поступления в стационар. У участников исследования в группе неиммуногенной стафилокиназы тяжесть неврологического дефицита перед началом сТЛТ была несколько больше, а время от поступления до начала введения тромболитика и время от начала сТЛТ до МТЭ ожидаемо меньше, чем в группе алтеплазы (*рис. 1*).

Оценка послереперфузионных характеристик не выявила межгрупповых различий в продолжительности госпитализации и тяжести неврологического дефицита на момент выписки, однако в обеих группах было зафиксировано значительное уменьшение выраженности неврологических симптомов при выписке по сравнению со значениями по шкале NIHSS при поступлении – с 17,0 [14,0–18,0] до 8,0 [3,0–15,0] балла в группе алтеплазы и с 20,0 [16,0–20,0] до 6,0 [3,0–16,0] балла в группе неиммуногенной стафилокиназы. При этом не выявлено значимых отличий в динамике снижения тяжести неврологического дефицита между группой алтеплазы -6,0 [-13,0...-1,0] и неиммуногенной стафилокиназы -6,5 [-15,0...-3,0].

Госпитальная летальность в группах была на одном уровне и составила 26,9% и 30,6% у пациентов, получивших алтеплазу и неиммуногенную стафилокиназу, соответственно. В группе неиммуногенной стафилокиназы наблюдали большую долю пациентов с улучшением показателей

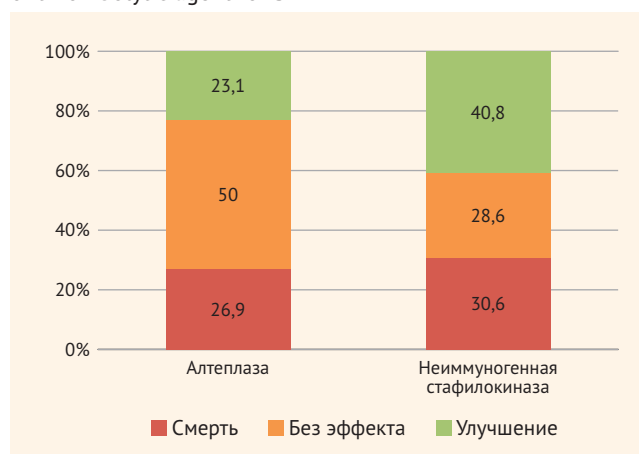
● **Рисунок 1.** Временные промежутки в рамках этапной реперфузионной терапии при использовании разных тромболитиков

● **Figure 1.** Time intervals within the reperfusion therapy using different thrombolytics



● **Рисунок 2.** Исходы госпитализации в зависимости от вида тромболитика для сТЛТ

● **Figure 2.** Hospitalization outcomes depending on the type of thrombolytic agent for STT



неврологического дефицита по шкале NIHSS на 4 балла и более (40,8%), чем в группе алтеплазы (23,1%), и наоборот, доля пациентов, не достигших благоприятного исхода, в группе неиммуногенной стафилокиназы была ниже, чем в группе алтеплазы (28,6% и 50,0% соответственно), хотя обозначенные различия и не были статистически значимыми (табл. 1, рис. 2).

При анализе безопасности препаратов не было установлено значимых отличий в частоте развития ГТ, частота которой составила 23,1% и 36,7% в группе алтеплазы и неиммуногенной стафилокиназы соответственно. В структуре ГТ у пациентов, получивших алтеплазу, преобладали ГИ-1 (4/6, 66,7%), а в группе неиммуногенной стафилокиназы – ГИ-2 (10/19, 52,6%). В свою очередь, не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий в частоте встречаемости сГТ: 3,8% в группе алтеплазы и 8,1% в группе неиммуногенной стафилокиназы. Единственный случай сГТ в группе алтеплазы был

● **Таблица 1.** Клинико-демографическая характеристика пациентов в зависимости от типа полученного тромболитика в рамках этапной реперфузионной терапии

● **Table 1.** Clinical and demographic characteristics of patients depending on the type of thrombolytic agent received

Показатель	Вид тромболитика		p
	Алтеплаза (n = 26)	Неиммуногенная стафилокиназа (n = 49)	
Возраст, медиана [IQR], лет	69,0 [63,0–76,0]	72,0 [63,0–79,0]	0,346
Пол, n (%)			0,784
• Женский	14 (53,8%)	28 (57,1%)	
• Мужской	12 (46,2%)	21 (42,9%)	
NIHSS до сТЛТ, медиана [IQR], балл	17,0 [14,0–18,0]	20,0 [16,0–20,0]	0,018
ASPECTS при поступлении, медиана [IQR], балл	10,0 [10,0–10,0]	10,0 [10,0–10,0]	0,974
Время от начала ИИ до поступления, медиана [IQR], мин	75,0 [60,0–115,0]	101,0 [78,0–125,0]	0,074
Время от поступления до сТЛТ, медиана [IQR], мин	57,5 [50,0–65,0]*	30,0 [25,0–35,0]&	<0,001
Время от сТЛТ до МТЭ, медиана [IQR], мин	92,0 [65,0–130,0]	35,0 [25,0–50,0]	<0,001
Время от поступления до МТЭ, медиана [IQR], мин	147,5 [125,0–190,0]	65,0 [55,0–85,0]	<0,001
Число койко-дней, медиана [IQR], сут.	12,5 [8,0–19,0]	12,0 [7,0–17,0]	0,455
NIHSS при выписке, медиана [IQR], балл	8,0 [3,0–15,0]	6,0 [3,0–16,0]	0,911
Частота геморрагической трансформации, n (%)			0,228
ГИ-1	6 (23,1%)	18 (36,7%)	
ГИ-2	4 (66,7%)	4 (22,2%)	
ПГ-1	0 (0%)	10 (52,6%)	
ПГ-2	0 (0%)	2 (11,1%)	
Экстрааксиальные кровоизлияния	2 (33,3%)	2 (11,1%)	
сГТ, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	0,476
Исход госпитализации, n (%)			
• Смерть	7 (26,9%)	15 (30,6%)	0,151
• Без эффекта	13 (50,0%)	14 (28,6%)	
• Улучшение	6 (23,1%)	20 (40,8%)	

Примечание. ГИ-1 – геморрагический инфаркт 1-го типа; ГИ-2 – геморрагический инфаркт 2-го типа; ИИ – ишемический инсульт; МТЭ – механическая тромбэкстракция; ПГ-1 – паренхиматозная гематома 1-го типа; ПГ-2 – паренхиматозная гематома 2-го типа; сГТ – симптомная ГТ; сТЛТ – системная тромболитическая терапия; * – значение показателя рассчитано для 25 пациентов, у одного пациента ИИ с неизвестным временем начала (ночной инсульт); & – значение показателя рассчитано для 47 пациентов, у двух пациентов ИИ с неизвестным временем начала (ночной инсульт).

● **Таблица 2.** Частота выявленных локализаций проксимальной окклюзии, n (%)● **Table 2.** Frequency of identified localizations of proximal occlusion, n (%)

Локализация	BCA	M1-сегмент СМА	M2-сегмент СМА	M1 + M2-сегменты СМА	Тандемная окклюзия	p
Алтеплаза	4 (15,4%)	10 (38,5%)	5 (19,2%)	5 (19,2%)	2 (7,7%)	0,149
Неиммуногенная стафилокиназа	4 (8,2%)	19 (38,8%)	7 (14,2%)	4 (8,2%)	15 (30,6%)	

Примечание. BCA – внутренняя сонная артерия; СМА – средняя мозговая артерия.

● **Таблица 3.** Распределение пациентов в соответствии со стандартными временными интервалами проведения этапов реперфузионной терапии, n (%)● **Table 3.** Distribution of patients according to standard time intervals for reperfusion therapy, n (%)

Старт сТЛТ	0–4,5 ч	4,5–6 ч	>6 ч	Ночной ИИ	p
Алтеплаза	25 (96,2%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (3,8%)	0,346
Неиммуногенная стафилокиназа	46 (93,9%)	1 (2%)	0 (0%)	2 (4,1%)	
Старт МТЭ	0–4,5 ч	4,5–6 ч	>6 ч	Ночной ИИ	p
Алтеплаза	17 (65,4%)	6 (23,1%)	2 (7,7%)	1 (3,8%)	0,393
Неиммуногенная стафилокиназа	44 (89,8%)	3 (6,1%)	0 (0%)	2 (4,1%)	

Примечание. ИИ – ишемический инсульт; МТЭ – механическая тромбэкстракция; сТЛТ – системная тромболитическая терапия.

представлен ПГ-2, а четыре сГТ в группе неиммуногенной стафилокиназы – двумя ПГ-2, одной ПГ-1 и одним ГИ-2.

Исследуемые группы были сопоставимы по частоте выявленных локализаций окклюзий крупных артерий: самым распространенным вариантом расположения проксимальной окклюзии являлся M1-сегмент СМА (табл. 2). Также не было выявлено межгрупповых различий в распределении пациентов относительно стандартных временных интервалов проведения сТЛТ и МТЭ (табл. 3). Подавляющее большинство реперфузионных процедур были проведены в рамках базовых терапевтических окон: сТЛТ в пределах 4,5 ч и МТЭ в пределах 6 ч от начала ИИ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе исследования результаты продемонстрировали, что этапная реперфузия при ИИ, как с использованием алтеплазы, так и неиммуногенной стафилокиназы, приводит к значимому регрессу неврологического дефицита. Несмотря на большую исходную тяжесть неврологического дефицита в группе неиммуногенной стафилокиназы, динамика снижения неврологических симптомов была соразмерна, что говорит о сопоставимой эффективности исследуемых тромболитических средств.

Использование тромболитиков с болюсным введением, не требующим расчета дозы препарата, особенно востребовано в условиях, когда кабинет КТ не оборудован устройствами для взвешивания пациентов и инфузионного введения лекарственных средств, что позволяет еще более существенно снизить задержку между этапами реперфузионной терапии. Действительно, результаты проведенного исследования продемонстрировали, что возможность незамедлительного проведения сТЛТ с неиммуногенной стафилокиназой после нейровизуализации без дополнительной транспортировки пациентов в палату интенсивной терапии приводит к значительному уменьшению времени «от двери

до иглы» с 57,5 [50,0–65,0] мин до 30,0 [25,0–35,0] мин и более быстрому старту МТЭ (с 92,0 [65,0–130,0] мин до 35,0 [25,0–50,0] мин).

Уменьшение времени, необходимого для инициации и проведения сТЛТ, в совокупности с сокращением задержки между этапами реперфузионной терапии, вероятнее всего, было причиной смещения исходов среди выживших пациентов в сторону благоприятных в группе неиммуногенной стафилокиназы. Недостижение статистической значимости указанных отличий может быть объяснено изначально большей тяжестью неврологического дефицита у пациентов, получивших неиммуногенную стафилокиназу.

Необходимо добавить, что укорочение периода времени, необходимого для старта сТЛТ, помимо благоприятного влияния на исход заболевания, может увеличивать долю пациентов, которым возможно выполнение медикаментозной реперфузии в стандартном терапевтическом окне (4,5 ч). Данный факт косвенно подтверждается двукратным увеличением доли пациентов с ИИ, которым была выполнена сТЛТ в РСЦ ТОКБ, в 2023 г. по сравнению с 2017 г. Кроме того, снижение задержки перед эндоваскулярным вмешательством является важным аргументом в поддержку «мост-терапии» в рамках дискуссии о необходимости сТЛТ перед МТЭ при ИИ вследствие проксимальной окклюзии и изначальной доставки пациента в стационар с рентген-операционной [17–19].

В целом идея о совершенствовании сТЛТ путем применения тромболитических препаратов с болюсным введением возникла достаточно давно [20]. Так, в странах Европы и США применяется теноктеплаза, доклинические исследования которой начались еще в XX в., а возможность применения тромболитика в клинической практике была продемонстрирована в 2018 г. после опубликования результатов исследования EXTEND-IA TNK, впервые доказавшего его эффективность при ИИ в рамках этапной реперфузионной терапии [21, 22]. С 2019 г. теноктеплаза

рекомендована Американской кардиологической ассоциацией и Американской ассоциацией инсульта (AHA/ASA) как альтернатива алтеплазы для проведения сТЛТ в рамках этапной реперфузии, а в 2023 г. Европейское общество по борьбе с инсультом (ESO) рекомендовала ее применение всем пациентам с ИИ в первые 4,5 ч для сТЛТ вне зависимости от калибра пораженного сосуда [6, 7]. В настоящее время продолжают клинические исследования теноктеплазы, направленные на определение целесообразности применения тромболитика за пределами стандартного терапевтического окна для сТЛТ [22–24].

В России единственным зарегистрированным болюсным препаратом для проведения сТЛТ при ИИ является неиммунотропная стафилокиназа (Фортелизин®), эффективность которой, сопоставимая с алтеплазой, была продемонстрирована в рандомизированном исследовании FRIDA [12, 25]. Однако неиммунотропная стафилокиназа обладает преимуществом, так как не требует взвешивания пациента (вводится в единой дозе 10 мг в течение 10 сек), в отличие от теноктеплазы, для которой необходим учет массы тела исходя из заявленной дозы 0,25 мг/кг. В пользу достоверности полученных результатов свидетельствует их согласованность с данными, полученными в реальной клинической практике РСЦ России в 2023–2024 гг. [26–30]. В ходе анализа госпитального регистра реперфузионной терапии Республики Татарстан были продемонстрированы уменьшение задержки времени от момента госпитализации пациента до начала МТЭ в группе неиммунотропной стафилокиназы ($n = 25$) по сравнению с алтеплазой ($n = 25$), а также равнозначная эффективность и безопасность препаратов в рамках «мост-терапии» [28]. В ходе ИИ случаев применения неиммунотропной стафилокиназы ($n = 100$) при сТЛТ в РСЦ (г. Пермь) медианное время от «двери до игры» составило 17 [13,0–22,0] мин и было ассоциировано с меньшей частотой формирования очагов ишемии головного мозга и более выраженным регрессом неврологического дефицита по сравнению с алтеплазой ($n = 100$) [27].

Ограничения исследования

Ограничениями проведенного ИИ являются ретроспективный дизайн, отсутствие в регистре данных о сопутствующей коморбидной патологии и информации о функциональном статусе пациентов с ИИ по шкале Рэнкина, состоянии пациентов после выписки и в отдаленном периоде, реканализационном статусе после этапной реперфузии в соответствии с модифицированной шкалой восстановления перфузии (Modified treatment in cerebral ischemia (mTICI)) вследствие возможного влияния данных факторов на результаты исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты, полученные в ходе исследования, продемонстрировали, что эффективность и безопасность применения неиммунотропной стафилокиназы в рамках этапной реперфузионной терапии у пациентов с ИИ сопоставимы с таковыми при использовании алтеплазы. Данные реальной клинической практики показывают, что значительная доля пациентов с ИИ после этапной реперфузии, проведенной с назначением неиммунотропной стафилокиназы для сТЛТ, достигает благоприятного клинического исхода при выписке из стационара с минимальным риском развития сГТ. Основным преимуществом неиммунотропной стафилокиназы перед алтеплазой является простота и удобство применения, позволяющие сократить время между сТЛТ и МТЭ в случае их совместного применения, что может способствовать улучшению исходов лечения. Кроме того, уменьшение времени, необходимого для старта и проведения сТЛТ, способно увеличить частоту применения этой методики в рамках стандартного терапевтического окна.



Поступила / Received 25.09.2024

Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2024

Принята в печать / Accepted 25.10.2024

Список литературы / References

- Capirossi C, Laiso A, Renieri L, Capasso F, Limbucci N. Epidemiology, organization, diagnosis and treatment of acute ischemic stroke. *Eur J Radiol Open*. 2023;11:100527. <https://doi.org/10.1016/j.ejro.2023.100527>.
- Tsao CW, Aday AW, Almarazgo ZI, Alonso A, Beaton AZ, Bittencourt MS et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(8):e153–e639. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001052>.
- Олейникова ТА, Титова АА, Евстратов АВ. Современное состояние и тенденции заболеваемости инфарктом мозга в России. *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2021;(2):522–535. <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-522-535>.
Oleynikova TA, Titova AA, Evstratov AV. Current status and trends in the incidence of cerebral infarction in Russia. *Current Problems of Health Care and Medical Statistics*. 2021;(2):522–535. (In Russ.) <https://doi.org/10.24412/2312-2935-2021-2-522-535>.
- Béjot Y, Bailly H, Graber M, Garnier L, Laville A, Dubourget L et al. Impact of the Ageing Population on the Burden of Stroke: The Dijon Stroke Registry. *Neuroepidemiology*. 2019;52(1-2):78–85. <https://doi.org/10.1159/000492820>.
- Bukhari S, Yaghi S, Bashir Z. Stroke in Young Adults. *J Clin Med*. 2023;12(15):4999. <https://doi.org/10.3390/jcm12154999>.
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344–e418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>.
- Alamowitch S, Turc G, Palaodimou L, Bivard A, Cameron A, De Marchis GM et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2023;8(1):8–54. <https://doi.org/10.1177/23969873221150022>.
- Goyal M, Kappelhof M, McDonough R, Ospel JM. Secondary Medium Vessel Occlusions. *Stroke*. 2021;52(3):1147–1153. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.032799>.
- Gauberti M, Martinez de Lizarrondo S, Vivien D. Thrombolytic strategies for ischemic stroke in the thrombectomy era. *J Thromb Haemost*. 2021;19(7):1618–1628. <https://doi.org/10.1111/jth.15336>.
- Zhu F, Gauberti M, Marnat G, Bourcier R, Kyheng M, Labreuche J et al. Time from i.V. Thrombolysis to Thrombectomy and Outcome in Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2021;89(3):511–519. <https://doi.org/10.1002/ana.25978>.
- Nair R, Wagner AN, Buck BH. Advances in the management of acute ischemic stroke. *Curr Opin Neurol*. 2023;36(2):147–154. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000001136>.
- Гусев ЕИ, Мартынов МЮ, Шамалов НА, Яровая ЕБ, Семенов МП, Семенов АМ и др. Неиммунотропная стафилокиназа – новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта

- (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):56–65. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156>.
12. Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, Yarovaya EB, Semenov MP, Semenov AM et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(7):56–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156>.
 13. Марков ВА, Дупляков ДВ, Константинов СЛ, Клейн ГВ, Аксентьев СБ, Платонов ДЮ и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: однолетние результаты и клинические исходы многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(11):110–116. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116>.
 - Markov VA, Duplyakov DV, Konstantinov SL, Klein GV, Aksentev SB, Platonov DYU et al. Fortelyzin® in comparison with Metalyse® for ST-elevated myocardial infarction: one-year results and clinical outcomes of a multicenter randomized study FRIDOM1. *Russian Journal of Cardiology*. 2018;23(11):110–116. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-11-110-116>.
 14. Шамалов НА, Хасанова ДР, Стаховская ЛВ, Вознюк ИА, Янишевский СН, Виноградов ОИ и др. *Протокол реперфузионной терапии острого ишемического инсульта*. 2019. 39 с. Режим доступа: https://rehabrus.ru/Docs/2020/protokol_14_12_18_isprav.pdf.
 15. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BVC, Demchuk A, Goyal M, Hill MD et al. The Heidelberg Bleeding Classification: Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2015;46(10):2981–2986. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010049>.
 16. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>.
 17. Du H, Lei H, Ambler G, Fang S, He R, Yuan Q et al. Intravenous Thrombolysis Before Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2021;10(23):e022303. <https://doi.org/10.1161/JAHA.121.022303>.
 18. Zheng W, Lei H, Lin X, Liu N, Tang Y, Wu J et al. Intravenous thrombolysis prior to endovascular treatment for acute ischemic stroke: a meta-analysis. *Neurol Sci*. 2022;43(10):5993–6002. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-06233-2>.
 19. Katsanos AH, Malhotra K, Goyal N, Arthur A, Schellinger PD, Köhrmann M et al. Intravenous thrombolysis prior to mechanical thrombectomy in large vessel occlusions. *Ann Neurol*. 2019;86(3):395–406. <https://doi.org/10.1002/ana.25544>.
 20. Miller SE, Warach SJ. Evolving Thrombolytics: from Alteplase to Tenecteplase. *Neurotherapeutics*. 2023;20(3):664–678. <https://doi.org/10.1007/s13311-023-01391-3>.
 21. Campbell BVC, Mitchell PJ, Churilov L, Yassi N, Kleinig TJ, Dowling RJ et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018;378(17):1573–1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716405>.
 22. Wang L, Hao M, Wu N, Wu S, Fisher M, Xiong Y. Comprehensive Review of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(9):e031692. <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.031692>.
 23. Tsigoulis G, Katsanos AH, Sandset EC, Turc G, Nguyen TN, Bivard A et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: current status and future perspectives. *Lancet Neurol*. 2023;22(5):418–429. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00519-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00519-1).
 24. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol*. 2022;85(5):349–366. <https://doi.org/10.1159/000525822>.
 25. Gerasimets EA et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4-5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):721–728. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6).
 26. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Крапивин С. Опыт применения неиммунной стафилокиназы для внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Медицинский совет*. 2023;17(3):24–29. <https://doi.org/10.21518/ms2023-057>.
 - Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Krapivin S. Experience with non-immunogenic staphylokinase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *Meditsinskiy Sovet*. 2023;17(3):24–29. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-057>.
 27. Кулеш АА, Сыромятникова ЛИ, Крапивин С, Астанин ПВ. Сравнение эффективности применения неиммунной стафилокиназы и алтеплазы для внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):139–144. <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071139>.
 - Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Krapivin S, Astanin PV. Comparison of the effectiveness of non-immunogenic staphylokinase and alteplase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(7):139–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071139>.
 28. Володюхин МЮ, Подшивалов ИА, Хасанова ДР, Демин ТВ, Загидуллин БИ, Мухамадиева ЮС и др. Безопасность и эффективность применения Фортелизина при проведении этапной реперфузионной терапии острого ишемического инсульта в каротидном бассейне. *Диагностическая и интервенционная радиология*. 2023;17(1):17–24. <https://doi.org/10.25512/DIR.2023.17.1.02>.
 - Volodyukhin MYu, Podshivaltov IA, Khasanova DR, Demin TV, Zagidullin BI, Mukhamadieva YUS et al. Safety and efficacy of Fortelizin in staged reperfusion therapy for acute ischemic stroke in the carotid basin. *Diagnosticheskaya i Interventsionnaya Radiologiya*. 2023;17(1):17–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.25512/DIR.2023.17.1.02>.
 29. Алашеев АМ, Ланцова ЕВ, Третьяков ДА. Эффективность и безопасность применения неиммунной стафилокиназы в терапии пациентов с ишемическим инсультом в условиях реальной клинической практики в Свердловской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(7):74–79. <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307174>.
 - Alasheev AM, Lantsova EV, Tretyakov DA. Efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase in the ischemic stroke in real-world clinical practice in the Sverdlovsk region. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023;123(7):74–79. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202312307174>.
 30. Казаков СД, Плотников ДМ, Павлушкина ДА, Канев АФ, Каменских ЕМ, Алифорова ВМ. Опыт реперфузионной терапии ишемического инсульта в региональном сосудистом центре. *Российский неврологический журнал*. 2023;28(5):52–59. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-5-52-59>.
 - Kazakov SD, Plotnikov DM, Pavlushkina DA, Kanev AF, Kamenskikh EM, Alifirova VM. Experience of reperfusion therapy of ischemic stroke in the Regional Stroke Center. *Russian Neurological Journal*. 2023;28(5):52–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2023-28-5-52-59>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – С.Д. Казаков, В.М. Алифорова
 Концепция и дизайн исследования – С.Д. Казаков, Д.М. Плотников
 Написание текста – С.Д. Казаков, Д.М. Плотников, Е.М. Каменских
 Сбор и обработка материала – С.Д. Казаков, Д.М. Плотников
 Обзор литературы – С.Д. Казаков, Д.М. Плотников
 Анализ материала – С.Д. Казаков, Д.М. Плотников, Е.М. Каменских, А.Ф. Канев
 Статистическая обработка – С.Д. Казаков, А.Ф. Канев
 Редактирование – С.Д. Казаков, Д.М. Плотников, Е.М. Каменских, В.М. Алифорова
 Утверждение окончательного варианта статьи – С.Д. Казаков, Д.М. Плотников, А.Ф. Канев, Е.М. Каменских, В.М. Алифорова

Contribution of authors:

Concept of the article – Stanislav D. Kazakov, Valentina M. Alifirova
 Study concept and design – Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov
 Text development – Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov, Ekaterina M. Kamenskikh
 Collection and processing of material – Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov
 Literature review – Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov
 Material analysis – Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov, Ekaterina M. Kamenskikh, Alexander F. Kanev
 Statistical processing – Stanislav D. Kazakov, Alexander F. Kanev
 Editing – Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov, Ekaterina M. Kamenskikh, Valentina M. Alifirova
 Approval of the final version of the article – Stanislav D. Kazakov, Denis M. Plotnikov, Alexander F. Kanev, Ekaterina M. Kamenskikh, Valentina M. Alifirova

Информация об авторах:

Казаков Станислав Дмитриевич, ассистент научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований», Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; врач-невролог регионального сосудистого центра, Томская областная клиническая больница; 634063, Россия, Томск, ул. Ивана Черных, д. 96; docstastomsk@gmail.com

Плотников Денис Маркович, к.м.н., доцент кафедры неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; врач-невролог кабинета эпидемиологического мониторинга и профилактики регионального сосудистого центра, Томская областная клиническая больница; 634063, Россия, Томск, ул. Ивана Черных, д. 96; dmarkych@gmail.com

Канев Александр Федорович, начальник отдела наукометрии и сопровождения публикаций, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; alexkanev92@gmail.com

Каменских Екатерина Михайловна, ассистент научно-образовательной лаборатории «Живая лаборатория популяционных исследований», Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; kamenskih.em@ssmu.ru

Алифинова Валентина Михайловна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неврологии и нейрохирургии, Сибирский государственный медицинский университет; 634050, Россия, Томск, Московский тракт, д. 2; alifirova.vm@ssmu.ru

Information about the authors:

Stanislav D. Kazakov, Assistant of the Living Laboratory of Population Research, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Neurologist of the Regional Stroke Center, Tomsk Regional Clinical Hospital; 96, Ivan Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia; docstastomsk@gmail.com

Denis M. Plotnikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; Neurologist of the Monitoring Department of Regional Stroke Center, Tomsk Regional Clinical Hospital; 96, Ivan Chernykh St., Tomsk, 634063, Russia; dmarkych@gmail.com

Alexander F. Kanev, Head of the Department of Scientometrics and Publication Support, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; alexkanev92@gmail.com

Ekaterina M. Kamenskih, Assistant of the Living Laboratory of Population Research, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; kamenskih.em@ssmu.ru

Valentina M. Alifirova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology and Neurosurgery, Siberian State Medical University; 2, Moskovsky Trakt, Tomsk, 634050, Russia; alifirova.vm@ssmu.ru