

ПАЦИЕНТ С ТРОМБОТИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ С ОКЛУЗИЯ НА ГОЛЯМ АРТЕРИАЛЕН СЪД И ХОМОЗИГОТНО НОСИТЕЛСТВО НА РА1 МУТАЦИЯ КАТО РИСКОВ ФАКТОР С УСПЕШНО ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ



г-р Мария
Чолакова,
г-р Николай
Михнев,
проф. г-р Иван
Стайков

Клиника по неврология
и медицина на съня,
„Аджбадем Сити
Клиник УМБАЛ Токуга“

**МОЗЪЧНИЯТ ИНСУЛТ (МИ) Е
ВТОРАТА ВОДЕЩА ПРИЧИНА ЗА
ГЛОБАЛНА СМЪРТНОСТ** след
коронарната болест на сърцето.
Всяка година в световен мащаб
се явяват 13.7 млн. нови мозъчни
инсулта според Световната орга-
низация по инсултите. Пациенти-
те с инсулт често се нуждаят от
дългосрочна рехабилитация. МИ
е сред най-значимите социални
заболявания с голяма икономиче-
ска тежест за обществото.

Представяме клиничен случай на
пациент с оклузия на голям арте-
риален съд при носителство на
тромбофилия, както и настоящите
стратегии за специфичното му
лечение в острата фаза. Тромболи-
тичното лечение е световно одо-
брено специфично лечение при
исхемичен мозъчен инсулт в него-
вата остра фаза. През последните
години се доказва, че механичната
тромбектомия/тромбаспирация,
използваща ново поколение ендо-
васкуларни устройства, подобрява
значимо функционалния резултат
на пациента в комбинация с интра-
венозна тромболиза или самостоя-
телно, при запушване на средна

мозъчна артерия, вътрешна сънна
артерия или базиларната арте-
рия. Съществува необходимост
от повишаване на обществената
осведоменост за лечението на МИ
в острата му фаза.

Клиничен случай

Представяме случай на проведено
ендоваскуларно лечение – механична
тромбаспирация (МТА) при пациент
с остър исхемичен инсулт и оклу-
зия на лява средна мозъчна артерия
(СМА). МТА е предшествана от ин-
травенозна тромболиза, т.нар. „бри-
джинг“ терапия. Пациентът беше
оценен с помощта на валидирани
международни скали – NIHSS, mRS,
ГЛКС. Рентгенографската оцен-
ка беше проведена посредством
международна скала ASPECTS, а
оценката от ендоваскуларното ле-
чение с TICI (Thrombolysis In Cerebral
Infarction).

Касае се за мъж на 55 год. с остро
настъпили десностранна централна
хемиплегия и сензомоторна афазия
30 мин. преди хоспитализацията. От
проведената компютър томограф-

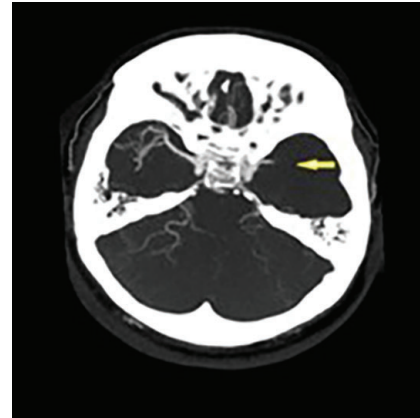
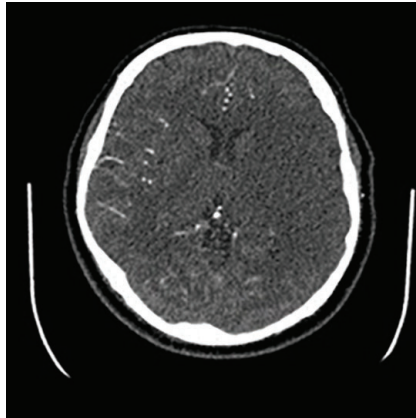
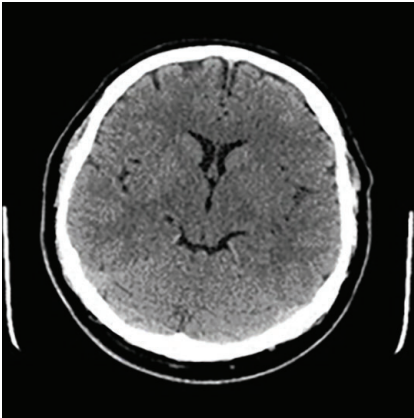
ска ангиография (КТА) се намери
оклузия на М1 сегмент на лява СМА.
При постъпването пациентът бе
оценен по следните скали: ASPECTS
– 10 т., NIHSS – 18 т., ГЛКС – 16 т.,
mRS – 0 т. (Фиг. 1).

При пациента беше проведена ин-
травенозна тромболиза с Actilyse
в доза 0.9 mg/kg (10% от дозата е
приложена като болус). След при-
ключване на перфузията с tPA се
проведе ендоваскуларно тромбас-
пирация. Използваха се катетри и
водачи: 6F Neuron Max, микроводач
– Synchron 0.018, 300 mm, микрокате-
тър – Marksman, аспирационен кате-
тър – ACE 64, аспирационна помпа –
Penumbra. Отчетени бяха следните
времена: от врата до игла – 40 min,
от врата до начало на ендоваскулар-
ната процедура – 75 min. Времето
от началото на първите симптоми
до настъпването на реканализация
беше 3:30 min (Фиг. 2). TICI бе оценен
на 3 точки (пълна реканализация на
средна мозъчна артерия вяво).

При пациента се установиха след-
ните рискови фактори за исхемичен
мозъчен инсулт – медикаментозно
нелекувана артериална хипертония,
мютюнопушене. С проведените до-

Ключови думи:

исхемичен
мозъчен инсулт,
интравенозна
тромболиза,
механична
тромбектомия,
РА1-1 мутация



Фигура 1:
Оклузия на М1
сегмент на
лявата средна
мозъчна артерия

пълнителни изследвания се изключиха ритъмно-проводно нарушение или структурен дефект на сърцето като причина за съдовия инцидент. Пациентът бе изследван и за рискови фактори за тромбофилия, като се установи хомозиготно носителство на мутацията PAI-1 4G/4G. С оглед на настъпилния инсулт с оклузия на голям артериален съг в комбинация с тютюнопушене, се реши пациентът да остане на орална антикоагулантна терапия.

Към настоящия момент спорно и неясно е лечението на пациент с исхемичен мозъчен инсулт, за който е установено, че има наследствена тромбофилия. В достъпната ни литература не установихме наличието на рандомизирани проучвания относно ефикасността на антикоагулантната терапия за превенция на инсулт при наличието на наследствена тромбофилия.

Общоприето е, че при повечето пациенти с исхемичен инсулт не трябва да се прилагат хепарин в острата му фаза, поради възможността за хеморагична трансформация на инсулта. Пероралната антикоагулантна терапия не се препоръчва при асимптомните носители на факторите за тромбофилия. Ето защо, при исхемичен инсулт, когато се ми-

сли, че е симптом на наследствена тромбофилия, може да се обмисли такава.

Все още има малко проучвания за ползата от изследването на пациентите с ИМИ за тромбофилия, както и за тежестта на отделните генетични рискови фактори. Това определя необходимостта от допълнителни проучвания^[1,2].

При изписването пациентът отново бе оценен; ГЛС – 20 т.; mRS – 1 т. NIHSS – 2 т. Една година по-късно при контролен преглед пациентът бе оценен като напълно функционално независим: ГЛС – 20 т.; mRS – 0 т. NIHSS – 0 т.

Тромболитата представлява разтваряне на фибриновата мрежа в тромба чрез активиране на плазминогена от rtPA до плазмин^[3]. Плазминът в последствие хидролизира фибриногена и фибрина и води до лизиране на съсирека. Изследвания на ефекта на тромболитата върху свойствата на съсирека разкриха дисоциация на фибриновите влакна, водещи до изтъняването им^[4]. Изтъняването се отнася до промени в повърхностните слоеве на фибрина, което е налице след лечение с rtPA. Тромболитичната терапия е свързана със значителни промени в структурния състав на тромба особено

по отношение на архитектурата на фибриновата мрежа^[5]. Въпреки доказаните предимства на rt-PA до 13% от пациентите страдат от повторно запушване. Функционалният полиморфизъм в гена за инхибитора на плазминогенния активатор 1 (PAI-1) може да бъде свързан с честотата на рецидивиращите инсулти след тромболитична терапия.

Няколко полиморфизма и нива на специфични протеини са свързани с ефикасността и безопасността на rt-PA, което предполага, че наличието на тромбофилия може да повлияе на отговора на пациентите към фибринолитична терапия при исхемичен инсулт^[6-10].

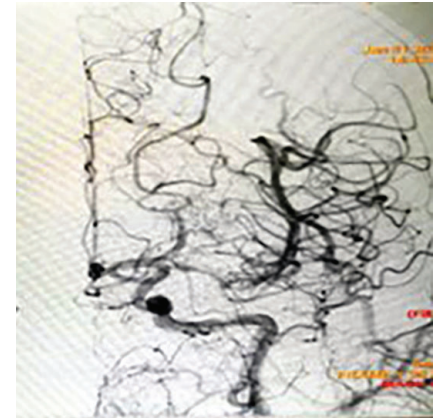
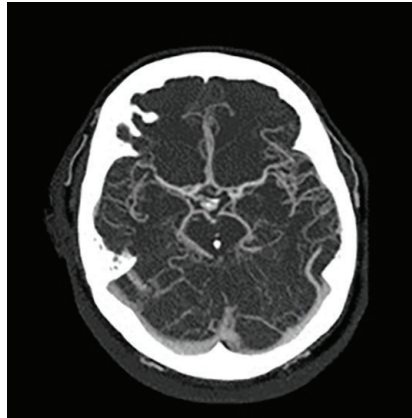
Няколко инхибиторни пътя на фибринолизата могат да се свържат с честота на повторна оклузия при тези пациенти. PAI-1 е основният инхибитор на rt-PA и блокира активирането на плазминогена чрез свързване с rt-PA и образуване на неактивен комплекс, който е вътреклетъчно метаболизиран. Полиморфизъм, водещ до делеция/вмъкване на единичен гуанин в промоторната област на PAI-1, е свързан с плазменото ниво на тази молекула. 5G вариантът създава ново допълнително място за свързване на инхибитора, което води до атенюиран отговор



НОВИНИ

Съотношението калий към натрий в храната намаля РИСКА ОТ ССЗ

Жените, които ядат банани, авокадо и сьомга, биха могли да намалят отрицателните ефекти на солта в диетата, според проучване, публикувано това лято в *European Heart Journal*, списание на Европейското дружество по кардиология (ESC). Проучването установява, че богатите на калий диети са свързани с понижаване на кръвното налягане, особено при жени с висок прием на сол. „Здравните съвети са насочени към ограничаване на приема на сол, но това е трудно да се постигне, когато диетите ни включват преработени храни. Калият помага на тялото да отделя повече натрий с урината. В нашето проучване калият е свързан с най-големите ползи за здравето при жените“. Проучването включва 24 963 участници (11 267 мъже и 13 696 жени). Участниците са попълнили въпросник за начина им на живот, измерено е кръвното им налягане и е взета проба от урина. Натрият и калият в урината са използвани за оценка на хранителния прием. Установява се, че консумацията на калий кореспондира с кръвното налягане при жените – с повишаването на приема на електролити, кръвното налягане спада. При мъжете не се установява такава закономерност. СЗО препоръчва на възрастните да консумират поне 3.5 g калий и по-малко от 2 g натрий (5 g сол) на ден. Храните с високо съдържание на калий включват зеленчуци, плодове, ядки, боб, млечни продукти и риба. Проф. Vogt обобщава: „Нашите открития показват, че здравословната диета включва повишаване на съдържанието на калий. Хранителните компании могат да помогнат като заменят стандартната натриева сол с алтернативната калиева сол. Освен това всички ние трябва да даваме приоритет на пресните, непеработени храни“.



ф и г у р а 2: Реканализация на средна мозъчна артерия

на транскрипционните фактори^[11].

PAI-1 е серпин, който бързо инхибира активността на rt-PA чрез ковалентно свързване. Висока концентрация на PAI-1 се открива в плазмата на пациенти по време на острата фаза на исхемичен инсулт^[12].

PAI-1 се свързва с ефикасността на лечението с rt-PA при пациенти с исхемичен инсулт^[8]. Има проучване, при което е установено, че в групата на пациентите с исхемичен инсулт с проксимална оклузия в СМА, високите плазмени нива на PAI-1 са свързани с ниски нива на реканализация на първи час и 6 часа след инфузията на rt-PA. Открива се независима връзка между полиморфизма на PAI-1 с нивата на повторна оклузия. Пациентите с генотип 4G/4G са с по-висок риск от реоклузия след проведена терапия с rt-PA^[10]. Това е генетична асоциация, сочеща възможно влияние на генетичния фон върху повторната оклузия при някои пациенти с исхемичен инсулт, лекувани с тъканен плазминогенен активатор.

Самият rt-PA стимулира тромбозата чрез плазмина, което активира тромбоцитите и трансформира протромбина в неговата активна форма. Тромбинът медуира активи-

рането на тромбоцитите и превръщането на фибриногена във фибрин. Самите активирани тромбоцити отделят PAI-1, който е основният ендогенен инхибитор на rt-PA^[7]. Следователно, може да е възможно повишеното ниво на PAI-1, свързано с 4G/4G генотипа, да улеснява повторната тромбоза или настъпването на нови емболични събития, когато фармакологичната активност на rt-PA намалява. Възможно е инфузията на rt-PA да модулира генната регулация на PAI-1 в зависимост от наличието на 4G5G полиморфизъм.

Големите рандомизирани проучвания демонстрират ефективността на устройствата за тромбектомия в допълнение към тромболитичната терапия^[13,14]. Механичната тромбектомия се оказва революционен ендоваскуларен инструмент. Въпреки огромната разлика, постигната с помощта на устройствата за тромбектомия, реканализацията е все още трудна при някои пациенти. Няколко проучвания, които оценяват клиничните и интервенционалните резултати показват, че механичните свойства и съставът на тромба могат да окажат значително влияние върху ефикасността и риска от интервенцията^[15].

Пациентите с инсулт с оклузия в предна циркуляция, при тромб с голяма дължина, реагират слабо само на rtPA^[16,17]. Чувствителността към rtPA е свързана с архитектурата на фибриновата мрежа в тромба.

Изследванията на тромбите при остър ИМИ показват, че хистологичният, биохимичният и структурният им състав оказват влияние върху успеваемостта на лечението. Богатите на еритроцити тромби обикновено се свързват с благоприятен резултат и по-висок процент на реканализиране, по-кратко време на интервенцията и повишена rtPA чувствителност. От друга страна, богатите на фибрин тромби водят до по-неблагоприятен изход, най-вече поради повишената им твърдост и резистентност при механична тромбектомия и тромболитизация.

По време на тромбектомия измественият богат на фибрин тромб има повишено съпротивление при плъзгане по вътрешността на съда и катетъра, резултат от намалената му способност да задържа влага и повишената му чувствителност към компресия по време на всеки опит за тромбектомия^[18,19]. Механичната стабилност на тромба, тоест неговата здравина, еластичност и твърдост, се определя до голяма степен от фибрина^[20].

Заклучение

МИ е лечимо заболяване в острата си фаза. Необходимо е осведомяване на пациентите за възможностите за лечение, с оглед намаляване на смъртността и инвалидизацията от това социално-значимо заболяване. Правилното определяне на рисковите фактори за мозъчно-съдови

инциденти е важно с оглед на намаляване на риска от рецидивиращи инсулти. Важна е и оценката на факторите за тромбофилия, особено при пациенти в млада възраст с малко рискови фактори. Изследването на пациентите за PAI-1 мутацията би ни помогнало да разберем по-добре ефекта от проведената терапия в острата фаза на ИМИ, както и риска от повторни оклузии. ■

книгопис:

1. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006; 367: 1747–57.
2. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2014; 383: 245–54.
3. Murray V, Norving B, Sandercock PA, Terént A, Wardlaw JM, Wester P. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke. *J Intern Med*. 2010; 267:191–208.
4. Kraljicková D, Krajina A, Steiner I, Vyšata O, Herzig R, Lojik M, Chovanec V, Raupach J, Renc O, Waishaupt J, et al. Fibrin clot architecture in acute ischemic stroke treated with mechanical thrombectomy with stent-retrievers – cohort study. *Circ J*. 2018; 82:866–873.
5. Stanford SN, Sabra A, D'Silva L, Lawrence M, Morris RH, Storton S, Brown MR, Evans V, Hawkins K, Williams PR, et al. The changes in clot microstructure in patients with ischaemic stroke and the effects of therapeutic intervention: a prospective observational study. *BMC Neurol*. 2015; 15:35.
6. Montaner J, Molina CA, Monasterio J, Abilleira S, Arenillas JF, Ribo M, Quintana M, Alvarez-Sabin J. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke. *Circulation*. 107: 598–603.
7. Nordt TK, Moser M, Kohler B, Ruel J, Peter K, Kubler W, Bode C. (1998). Augmented platelet aggregation as predictor of reocclusion after thrombolysis in acute myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 80: 881–886.
8. Ribo M, Montaner J, Molina CA, Arenillas JF, Santamarina E, Alvarez-Sabin J. (2004). Admission fibrinolytic profile predicts clot lysis resistance in stroke patients treated with tissue plasminogen activator. *Thromb Haemost*. 91:1146–1151.
9. Rosell A, Alvarez-Sabin J, Arenillas JF, Rovira A, Delgado P, Fernandez-Cadenas I, Penalba A, Molina CA, Montaner J. (2005). A matrix metalloproteinase protein array reveals a strong relation between MMP-9 and MMP-13 with diffusion-weighted image lesion increase in human stroke. *Stroke*. 36: 1415–1420.
10. Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, Montaner J, Santamarina E, Arenillas JF, Huertas R, Delgado P, Purroy F, Molina CA. (2005). Predictors of early arterial recanalization after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*. 36: 1452–1456.
11. Eriksson P, Kallin B, van 't Hooft FM, Bavenholm P, Hamsten A. Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction (1995). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 92:1851–1855.
12. Margaglione M, Di Minno G, Grandone E, Vecchione G, Celentano E, Cappucci G, Grilli M, Simone P, Panico S, Mancini M. Abnormally high circulation levels of tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in patients with a history of ischemic stroke. *Arterioscler Thromb*. (1994) 14:1741–1745.
13. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkooft PJ, Wermer MJ, et al. MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:11–20.
14. Ovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribo M, et al.; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015; 372:2296–2306.
15. Sporns PB, Hanning U, Schwindt W, Velasco A, Buerke B, Chyrim C, Minnerup J, Heindel W, Jeibmann A, Niederstadt T. Ischemic stroke: histological thrombus composition and pre-interventional CT attenuation are associated with intervention time and rate of secondary embolism. *Cerebrovasc Dis*. 2017; 44:344–350.
16. Koga M, Arihiro S, Miyashita F, Yamamoto H, Yamada N, Nagatsuka K, Minematsu K, Toyoda K. Factors associated with early recanalization failure following intravenous rt-PA therapy for ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2013; 36:299–305.
17. Mishra SM, Dykeman J, Sajobi TT, Trivedi A, Almekhlafi M, Sohn SI, Bal S, Qazi E, Calleja A, Eesa M, et al. Early reperfusion rates with IV tPA are determined by CTA clot characteristics. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014; 35:2265–2272.
18. Gunning GM, McArdle K, Mirza M, Duffy S, Gilvarry M, Brouwer PA. Clot friction variation with fibrin content: implications for resistance to thrombectomy. *J Neurointerv Surg*. 2018; 10:34–38.
19. Andersson T, Wiesmann M, Nikoubashman O, Gopinathan A, Bhogal P, Yeo LLL. The aspirations of direct aspiration for thrombectomy in ischemic stroke: a critical analysis. *J Stroke*. 2019; 21:2–9.
20. Tutwiler V, Singh J, Litvinov RI, Bassani JL, Purohit PK, Weisel JW. Rupture of blood clots: mechanics and pathophysiology. *Sci Adv*. 2020; 6: