

ЭВОЛЮЦИЯ ИНВАЗИВНЫХ И НЕИНВАЗИВНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ ПРИ ОСТРОЙ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ИШЕМИИ

Д.В. ЩЕГЛОВ, С.В. КОНОТОПЧИК, С.В. ЧЕБАНЮК,
О.Е. СВИРИДЮК, А.В. НАЙДА, А.А. ПАСТУШИН,
А.В. БАРКАНОВ, И.Н. БОРТНИК, В.Н. ЗАГОРОДНИЙ,
Е.Ф. СИДОРЕНКО, Н.Н. НОСЕНКО, А.П. КОВАЛЕНКО,
И.И. АЛЬ-КАШКИШ

ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной нейрорентгенохирургии НАМН Украины», г. Киев

Формирование концепции «ишемической полутени и окна терапевтических возможностей» радикально изменило отношение к ишемическому инсульту. Его признали неотложным состоянием, требующим оказания экстренной медицинской помощи в первые часы с момента его развития. Основная врачебная задача заключается в как можно более раннем восстановлении (реканализации) проходимости тромбированной артерии, поскольку от этого зависит функциональный исход ишемического инсульта.

В современной медицинской практике эндоваскулярные технологии по многим аспектам практически не имеют альтернативы при оказании неотложной помощи пациентам с мозговым инсультом. Широкое их распространение позволило изменить к лучшему ситуацию с функциональным исходом и показателями смертности среди больных с ишемическим инсультом. Доказательная медицина сыграла ключевую роль в бурном развитии и внедрении в медицинскую практику эндоваскулярных методов реканализации при остром ишемическом инсульте. Высокая эффективность эндоваскулярного подхода в значительной мере обусловлена появлением и внедрением в медицинскую практику современных стент-ретриверов.

В статье освещены основные клинические исследования, радикально изменившие представление о подходах к реперфузионной терапии больных в острый период ишемического инсульта. Прослежена эволюция инвазивных и неинвазивных методов реперфузии.

Ключевые слова: острая церебральная ишемия, тромбозис, тромбэкстракция, ретривер, эндоваскулярная реканализация.

Прогресс развития медицины определяют современные технологии, к которым относится эндоваскулярное направление лечения больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга. Без развития и поддержки этого

направления невозможно достичь весомых результатов в профилактике и лечении цереброваскулярных заболеваний, в структуре которых продолжают доминировать острые ишемические нарушения мозгового кровообращения [1].

В современной медицинской практике эндоваскулярные технологии по многим аспектам практически не имеют альтернативы при оказании неотложной помощи пациентам с мозговым инсультом. Использование данных

*Конотопчик Станислав Викторович
врач-нейрохирург*

*ГУ «Научно-практический Центр эндоваскулярной
нейрорентгенохирургии НАМН Украины»*

Адрес: г. Киев, ул. П. Майбороды, 5/9, кв. 24

Тел.: (044) 483-34-32

E-mail: stas_78@mail.ru

высокотехнологических методов позволило изменить к лучшему ситуацию со смертностью и инвалидностью среди больных с сердечно-сосудистой патологией.

Мы постарались проследить эволюцию инвазивных и неинвазивных подходов к лечению больных в острый период ишемического инсульта (ИИ).

Огромное влияние на тактику лечения ИИ оказала концепция «ишемической полутени и окна терапевтических возможностей». Согласно этой концепции термином «ядро инфаркта» обозначили зону необратимого повреждения вещества мозга, а термином «ишемическая полутень» (пенумбра) — зону ишемического поражения обратимого характера, в которой снижен уровень кровотока, однако в целом сохранен энергетический метаболизм и имеют место функциональные, но не структурные изменения. Формирование ядерной зоны завершается через 5–8 мин от начала появления симптомов острого инсульта. Продолжительность существования пенумбры имеет важное значение, так как со временем обратимые изменения принимают необратимый характер. Формирование 50 % объема инфаркта происходит в течение первых 90 мин с момента развития инсульта, 70–80 % — в течение следующих 360 мин, в связи с чем первые 3–6 ч заболевания получили название «терапевтическое окно». В течение этих часов лечебные мероприятия могут быть наиболее эффективными за счет спасения зоны пенумбры [2]. Именно эта концепция изменила отношение к инсульту. Его признали неотложным состоянием, требующим оказания экстренной медицинской помощи в первые часы с момента его развития.

Одним из актуальных вопросов, лежащих в основе дифференцированного подхода к реперфузионной терапии в зависимости от пораженного бассейна, является вопрос о продолжительности «терапевтического окна», в течение которого проводимая терапия может быть безопасной и эффективной. Есть основания для предположения о том, что время от начала заболевания до проведения реперфузии при инсульте в вертебробазиллярной системе может быть увеличено по сравнению с инсультами каротидной локализации, так как вертебробазиллярный бассейн обладает ши-

рокими возможностями коллатеральной компенсации нарушений гемодинамики, а клетки стволовых структур обладают более низкой по сравнению с другими областями головного мозга чувствительностью к ишемии. Экспериментальные данные подтверждают теорию о разных темпах развития необратимых изменений в полушариях и стволовых отделах головного мозга в условиях редуцированного кровотока [20, 21]. Области, в которых локализовались дыхательный и кардиоваскулярный центры, были наиболее устойчивыми к ишемии [21]. Это делает возможным проведение тромбэкстракции и тромболитической терапии за пределами 4–5-часового «терапевтического окна» пациентам с инсультом в вертебробазиллярном бассейне.

Поскольку временной фактор оказывает огромное влияние на эффективность лечения и как следствие — на функциональное состояние больного после ИИ, в мире широко используют и популяризируют довольно простой, но надежный тест для диагностирования инсульта — *FAST-тест* («*Face Arm Speech Time*» («Лицо – Рука – Речь – Время»)). Его использование как населением, так и парамедиками позволяет увеличить частоту доставки больных в профильные медицинские центры в рамках «терапевтического окна».

Ишемический инсульт — острое нарушение мозгового кровообращения с повреждением ткани мозга, нарушением его функций вследствие затруднения или прекращения поступления крови к тому или иному отделу. Исходя из определения, основная врачебная задача заключается в как можно более раннем восстановлении (реканализации) проходимости тромбированной артерии. Влияние реканализации на функциональный исход ишемического инсульта трудно переоценить. В 2007 г. в журнале «*Stroke*» был опубликован мета-анализ 53 исследований с участием 2066 пациентов с ИИ, у которых была достигнута реканализация. В зависимости от вмешательства реканализации классифицировали на спонтанные (24,1 %), после внутривенного тромболитика (46,2 %), после внутриартериального тромболитика (63,2 %), после комбинированного внутривенно-внутриартериального тромболитика (67,5 %), после механической тромбэкстракции (83,6 %).

Мета-анализ показал, что реканализация ассоциируется с лучшими функциональными исходами и снижением смертности и является своеобразным маркером терапевтической и хирургической активности в острый период ИИ [3].

Эра тромболитической терапии началась в 1990-х годах. Изучению эффективности и безопасности применения стрептокиназы у больных с острым ИИ при ее внутривенном введении посвящено три крупных исследования — *MAST-E*, *MAST-I* и *ASK*. Полученные результаты оказались негативными и данный системный тромболитик не был рекомендован к применению [4, 5, 22].

Первым крупным исследованием эффективности применения рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (*rtPA*) было международное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *ECASS I*. По результатам исследования был сделан вывод о том, что тромболитическая терапия с помощью *rtPA* (1,1 мг/кг массы тела) в течение 3 ч после появления симптомов является эффективной при лечении острого инсульта, несмотря на то, что частота геморрагической трансформации инфаркта мозга оказалась в 3 раза выше в группе больных, получавших *rtPA*, по сравнению с контрольной группой [23].

Почти одновременно были опубликованы результаты североамериканского рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности применения *rtPA* при его внутривенном введении *NINDS*. Было доказано, что тромболитическая терапия с помощью *rtPA* (0,9 мг/кг массы тела, максимальная доза — 90 мг), вводимого в течение 3 ч после начала инсульта, значительно улучшает исход у пациентов с острым ИИ [24]. Результаты данного исследования позволили *FDA* в июне 1996 г. одобрить системную тромболитическую терапию с помощью *rtPA* в качестве метода лечения ИИ.

Проведенные в последующие годы крупные исследования *ECASS II* и *ATLANTIS* были посвящены изучению эффективности и безопасности внутривенной тромболитической терапии в более поздние сроки. Так, целью двойного слепого плацебо-контролируемого исследования *ECASS II* было изучение эффективности и безопасности внутривенного

введения *rtPA* в течение 6-часового «терапевтического окна» по сравнению с плацебо в острый период ИИ. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование *ATLANTIS* было посвящено изучению эффективности и безопасности внутривенного введения *rtPA* в сроки от 3 до 5 ч после начала ИИ по сравнению с плацебо.

Ни в одном из исследований не установлено статистически достоверного преимущества *rtPA* в отношении первичных конечных точек при терапии позднее первых 3 ч [25, 26].

В связи с узкими рамками «терапевтического окна» тромболитическую терапию во многих странах Европы проводят менее чем у 2 % больных. Европейское медицинское агентство, основываясь на результатах анализа данных 2799 пациентов, участвовавших в исследованиях *NINDS*, *ECASS I*, *ECASS II* и *ATLANTIS*, который не выявил увеличения смертности на фоне тромболитической терапии, начатой во временном интервале от 3,0 до 4,5 ч после инсульта, инициировало проведение исследования *ECASS III*. Главный вывод этого исследования — доказанная эффективность тромболитической терапии в «окне терапевтических возможностей» от 3,0 до 4,5 ч [27]. Несмотря на результаты *ECASS III*, важно помнить, что чем раньше начат тромболитический процесс, тем благоприятнее исход ИИ [28].

На сегодняшний день *rtPA* является единственным тромболитиком, рекомендованным для внутривенного введения при лечении больных с острым ИИ. Тенектеплаза (*TNK-tPA*), являющаяся мутантным тканевым активатором плазминогена, созданным методами генной инженерии, — альтернативный тромболитический препарат. Ее эффективность оценили в трех рандомизированных исследованиях (*ATTEST*, *TAAIS* и *NOR-TEST*). Исследование *ATTEST* (*Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke*) не выявило преимуществ терапии *TNK-tPA* в дозе 0,25 мг/кг массы тела (максимум — 25 мг) над альтеплазой (*rtPA*) в стандартной дозировке [11]. Исследование *TAAIS* (*Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke*) показало, что при назначении *TNK-tPA* в дозе 0,25 мг/кг массы тела у больных с ИИ, отобранных для лечения на основании компьютерно-томографических критериев

перфузии, зона восстановленного кровотока больше, а положительная клиническая динамика более выражена, чем при применении альтеплазы [12]. В настоящее время продолжается крупное рандомизированное исследование *NOR-TEST (The Norwegian tenecteplase stroke trial)*, которое запланировано завершить в 2016 г. Исследование проводится для выявления преимущества терапии *TNK-tPA* (0,4 мг/кг массы тела болюсно) над альтеплазой (0,9 мг/кг массы тела по стандартной схеме) у пациентов с острым ИИ в рамках 4–5-часового «терапевтического окна».

Эра тромбэкстракторов (ретриверов) началась в 2005 г. Бурное развитие разных по механизму средств механической тромбэктомии стало возможным благодаря современным технологиям. Метод механической реканализации при остром ИИ можно применять как первичный или в комбинации с внутривенным и внутриартериальным тромболитисом. Данная методика позволяет расширить рамки «терапевтического окна» до 6–8 ч [13].

Ретриверы позволяют быстро выполнить реканализацию и могут быть более эффективны в случаях, когда окклюзирующий материал резистентен к воздействию плазминогена, например, если эмбол представлен элементами атеросклеротической бляшки [13]. В течение последнего десятилетия для механической тромбэкстракции применяли разные устройства в зависимости от точки приложения силы к тромбу (проксимальный подход с аспирацией/захватом сгустка, дистальный подход для устройств в виде корзинки или спирали). Примером исследования, в котором изучали такое устройство, является *MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia)*. Доказательная база эффективности *MERCI* основывалась на исследованиях *MERCI* [14] и *multi MERCI* [15], в которых тромбэктомию проводили пациентам с ИИ в течение 8 ч после развития симптоматики на фоне окклюзии средней мозговой артерии (*MERCI*) и артерии более крупного калибра (*multi MERCI*). Частота реканализации составила 48 и 57 % соответственно, при этом в исследовании *multi MERCI* использовали новую генерацию ретривера [14, 15]. Из-за небольшой частоты реканализации тромбэкстракцию в обоих исследованиях дополняли внутриартериальным введением

тканевого активатора плазминогена, что позволило повысить ее до 60 % (*MERCI*) и 69,5 % (*multi MERCI*) [14, 15]. Ангиографические результаты реканализаций оценивали по шкале *TICI (Thrombolysis in Cerebral Infarction)*, которая является упрощенной модификацией шкалы *TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)* и предназначена для стандартизации градаций ангиографических результатов [29]. Согласно *TICI* хорошими считаются результаты 2b–3 [30].

Большая частота реканализации (81,6 %) отмечена при использовании устройства для механической тромбэктомии *Penumbra* в течение 8 ч ИИ [16]. *FDA* одобрил систему *Penumbra* в 2007 г. В исследование *Penumbra Stroke Trial* включено 125 пациентов с оценкой по *NIHSS* ($17,3 \pm 5,2$) балла [17]. Полная или частичная реваскуляризация при использовании *Penumbra System* достигнута в 81,6 % (*TICI* > 2) случаев [17]. Частота клинически значимых осложнений составила 3,2 %. Симптоматическое кровоизлияние в головной мозг наблюдали в 11,2 % случаев. При выписке у 57,8 % пациентов отмечено улучшение на 4 балла и более по *NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale)*. Через 90 дней хорошие результаты (≤ 2 по модифицированной шкале Рэнкина) получили у 25 % пациентов. Летальность составила 32,8 % [17]. Несмотря на хорошие показатели реканализации, при использовании ретриверов как *MERCI*, так и *Penumbra*, доля пациентов, достигших хорошего функционального исхода, была не очень большой (36 % в исследовании *multi MERCI*, 46 % — в исследовании *MERCI* и 25 % — в исследовании *Penumbra*), а уровень 90-дневной летальности — высоким (соответственно 34,0, 32,0 и 32,8 %) [15, 16].

Дальнейшее развитие технологий внутрисосудистых вмешательств в острый период ИИ привело к появлению стент-ретриверов *Solitaire* и *Trevo*, продемонстрировавших лучшие показатели эффективности и безопасности по сравнению с ретривером *MERCI*. Для изучения их эффективности и безопасности проведен ряд крупных рандомизированных исследований, среди которых наиболее значимыми являются *SWIFT*, *STAR*, *TREVO*, *TREVO-2*, продемонстрировавшие явное превосходство стент-ретриверов как в плане эф-

фективности реканализации, так и по уровню 90-дневной летальности, частоте симптомных внутрочерепных кровоизлияний и результатам неврологического исхода инсульта [18, 19, 31, 32] (табл. 1).

Селективный внутриартериальный тромболизис начали изучать в 1996 г. Методика стала доступна благодаря прогрессу эндоваскулярных технологий, появлению высококачественной цифровой ангиографии и неионных контрастов. Селективный тромболизис является методом выбора в тех случаях, когда фибринолитическая терапия могла быть начата в период 4,5–6,0 ч от начала заболевания при каротидном ИИ и 8–12 ч при окклюзии основной артерии, а также в случаях, когда системный тромболизис был неэффективным (не наблюдалось клинического улучшения к концу его проведения). Внутриартериальный доступ позволяет обеспечить высокую концентрацию тромболитика в месте локализации тромба и контролировать восстановление проходимости артерии.

Внутриартериальное введение *rtPA* и других фибринолитиков изучено в ряде исследований (*PROACT* [6], *EMS* [7], *IMS* [8], *IMS II* [9]).

В исследованиях *PROACT-I* и *PROACT-II* (*Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke*) активатор плазминогена (рекомбинантная проурокиназа) вводили внутриартериально пациентам с ИИ в первые 6 ч от начала развития заболевания. В исследование были включены 40 больных с ангиографически подтвержденной окклюзией проксимального сегмента средней мозговой артерии (M1- или M2-сегмент). Симптомные внутрочерепные кровоизлияния в основной группе зарегистрированы в 15,4 % случаев, в группе плацебо — в 7,1 %. Частичная или полная реканализация в течение 120 мин от начала терапии достигнута у 15 (57,7 %) из 26 лиц, получавших рекомбинантную проурокиназу, и у 2 (14,3 %) из 14 в группе плацебо [6]. Применение тромболитика ассоциировалось с повышением частоты развития симптоматических церебральных

Таблица 1. Результаты исследований *MERCI*, *multi MERCI*, *Penumbra*, *SWIFT*, *STAR*, *TREVO*, *TREVO-2*

Показатель	Количество пациентов, %						
	MERCI	Multi MERCI	Penumbra	SWIFT (Solitaire)	STAR (Solitaire)	TREVO (Trevo)	TREVO-2 (Trevo)
Реканализация	48,0	57,3 (MERCII) 69,5 (MERCII + внутриартериальный тромболизис)	86,0 (TICI > 2)	61,0 (TICI > 2b)	84,2 (TICI > 2b–3)	91,7 (TICI ≥ 2) 78,3 (TICI 2b–3)	86 (TICI ≥ 2)
Хороший неврологический исход (≤ 2 по модифицированной шкале Рэнкина) через 90 дней	46,0	36,0	25,0	58,0	58,0	55,0	40,0
Летальность в течение 90 дней	32,0	34,0	32,8	17,0	7,0	20,0	33,0
Симптомное внутрочерепное кровоизлияние	7,8	9,8	11,2	2,0	1,5	5,0	7,0

геморрагий. Тем не менее, лечение оказалось эффективным (по модифицированной шкале Рэнкина), а смертность не превышала 24 % для комбинации «проурокиназа + гепарин» и 27 % — при использовании только гепарина. Несмотря на хорошие результаты, метод не получил одобрения *FDA*.

В нерандомизированном исследовании *IMS* [8], в которое были включены 80 пациентов, оценили безопасность и эффективность комбинированной тромболитической терапии. Летальность в течение 90 дней после ее проведения составила 16 % и была ниже, чем в группе плацебо (24 %), и сопоставимой с показателем в основной группе (17 %) исследования *NINDS*. Симптомные внутричерепные кровоизлияния наблюдали в 6,3 % случаев, что также было сопоставимо с данными исследования *NINDS* (6,6 %). Летальность и частота развития симптомных внутричерепных кровоизлияний в исследовании *IMS* (16,0 и 6,3 % соответственно) практически не отличались от таковых в исследовании *NINDS* (17,0 и 6,4 % соответственно).

Возможность комбинации внутривенного (0,6 мг/кг массы тела за 30 мин) и последующего внутриартериального (до 20 мг за 2 ч) введения *rtPA* изучили в исследовании *EMS* (*Emergency Management of Stroke*). Показано, что раннее внутривенное введение *rtPA* в меньшей дозе с последующим внутриартериальным введением способствовало успешной реканализации при допустимом уровне безопасности [7].

Для изучения безопасности комбинированного тромболитического было проведено открытое сравнительное нерандомизированное исследование *IMS II* [9], в которое был включен 81 больной. Трехмесячный уровень летальности составил 16,0 %. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний оказалась более высокой, чем в исследовании *NINDS* (9,9 и 6,6 %). Установлено, что при комбинированном применении тромболитического в большем количестве случаев наблюдали хорошее восстановление (по сравнению с основной группой в исследовании *NINDS*).

Согласно *bridging*-концепции (от *bridge* — мост), пациенту с острым ИИ проводят внутривенную тромболитическую терапию *rtPA*, а при ее неэффективности выполняют эндова-

скулярное вмешательство (внутриартериальный тромболитический тромбэкстракцию).

Результаты трех опубликованных в 2013 г. исследований (*MR RESCUE*, *IMS III* и *SYNTHESIS*), в которых оценили эффективность и безопасность *bridging*-подхода в лечении больных с острым ИИ, вызвали опасения по поводу будущего эндовазального подхода. Международное исследование *IMS III*, посвященное сравнению эффективности и безопасности данного подхода реперфузионной терапией и системного тромболитического, было прекращено: на этапе предварительной оценки данных исследователи не смогли доказать преимущества *bridging*-подхода над внутривенным тромболитическим [10]. Показано, что дополнение системного введения *rtPA* эндовазальным при острым ИИ безопасно, но не повышает эффективность лечения больных. Результаты данного исследования обусловлены особенностями эндовазального подхода (применяли устаревшие устройства (*MicroSonic SV system* (n = 14), *Merci* (n = 77), *Penumbra* (n = 39)), малой долей стент-ретриверов *Solitaire* (4), проведением только внутриартериального тромболитического без использования тромбэкстракторов (n = 51) и выполнением тромбэкстракции с опозданием на 86 мин (после неэффективного системного тромболитического) [10].

В исследовании *SYNTHESIS* результаты, свидетельствующие не в пользу эндовазального подхода, обусловлены его дизайном (не проводили верификацию окклюзии артерии по данным нейровизуализации, низкий процент использования ретриверов *Solitaire/Trevo* (13,9 %), отсутствием данных о ревазкуляризации, включением в исследование больных с легким инсультом (*NIHSS* — 2)) [33]. Авторы не исключали возможности того, что эндовазальный подход мог бы иметь преимущества над стандартной внутривенной тромболитической терапией, если бы отбор больных осуществляли на основании данных компьютерной томографии, ангиографии или магнитно-резонансной ангиографии [33].

В исследовании *MR RESCUE* проводили 100 % верификацию окклюзии артерии по данным нейровизуализации. И хотя в данном исследовании не удалось показать преимуще-

ство эндоваскулярного подхода, авторы отметили, что подобные выводы обусловлены применением устаревших тромбэкстракторов в эндоваскулярной группе (61 % *Merci*, 23 % *Penumbra* и 16 % *Merci* + *Penumbra*), большим интервалом от проведения нейровизуализации до пункции артерии (более чем 6,3 ч) и использованием разных методов нейровизуализации (магнитно-резонансной и компьютерной томографии), так как прогностические критерии этих методов относительно размера ядра инфаркта могут отличаться в некоторых отношениях [34].

Радикально изменились взгляды на эндоваскулярные методы ревазуляризации после опубликования результатов завершившихся в 2015 г. четырех крупных исследований (*MR CLEAN (Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke)*, *ESCAPE (Randomized Assessment of Rapid Endovascular Treatment of Ischemic Stroke)*, *EXTEND-IA (Endovascular Therapy for Ischemic Stroke*

with Perfusion-Imaging Selection) и *SWIFT PRIME (SOLITAIRE FR With the Intention For Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke)*), в которых продемонстрировано явное преимущество эндоваскулярных подходов к ревазуляризации над внутривенным тромболитисом [35–38]. Результаты упомянутых исследований представлены в табл. 2.

Высокие показатели хорошего неврологического исхода и реканализаций и низкие показатели — летальности и симптомных внутричерепных кровоизлияний в эндоваскулярной группе обусловлены прежде всего тем, что пациентов случайным образом распределяли в эндоваскулярную группу и группу внутривенного тромболитиса. Эндоваскулярную ревазуляризацию выполняли в те же временные рамки, что и внутривенный тромболитис. Период от нейровизуализации окклюзированной артерии до доставки больного в операционную уменьшился. В этих исследованиях

Таблица 2. Результаты исследований *MR CLEAN*, *ESCAPE*, *EXTEND-IA*, *SWIFT PRIME*, %

Показатель	MR CLEAN	ESCAPE	EXTEND-IA	SWIFT PRIME
Реканализация	58,7 тромбэкстракция 32,0 контрольная IV-tPA* TICI 2b-3	72,4 тромбэкстракция 31,2 контрольная IV-tPA* TICI 2b-3	86,0 тромбэкстракция TICI 2b-3	88,0 тромбэкстракция 40,4 контрольная IV-tPA* TICI 2b-3
Хороший неврологический исход (≤ 2 по модифицированной шкале Рэнкина) через 90 дней	33,0 тромбэкстракция 19,0 контрольная IV-tPA*	53,0 тромбэкстракция 29,3 контрольная IV-tPA*	71,0 тромбэкстракция 40,0 контрольная IV-tPA*	60,2 тромбэкстракция 35,5 контрольная IV-tPA*
Летальность в течение 90 дней	18,9 тромбэкстракция 18,4 контрольная IV-tPA*	10,4 тромбэкстракция 19,0 контрольная IV-tPA*	9,0 тромбэкстракция 20,0 контрольная IV-tPA*	9,2 тромбэкстракция 12,4 контрольная IV-tPA*
Симптомное внутричерепное кровоизлияние	7,7 тромбэкстракция 6,4 контрольная IV-tPA*	3,6 тромбэкстракция 2,7 контрольная IV-tPA*	0 тромбэкстракция 6,0 контрольная IV-tPA*	1,0 тромбэкстракция 4,1 контрольная IV-tPA*

* *IV-tPA* — интравенозный тромболитис.

частота применения стент-ретриверов была высокой (*MR CLEAN* — 97 %, *ESCAPE* — 86 %, *EXTEND-IA* и *SWIFT PRIME* — 100 %, причем в последних двух применяли исключительно тромбэкстракторы *Solitaire*).

Таким образом, в последнее десятилетие наше представление о подходах к лечению пациентов с острым ИИ значительно из-

менилось. Доказательная медицина сыграла ключевую роль в развитии и внедрении в медицинскую практику эндоваскулярных методов реканализации при остром ИИ. Высокая эффективность эндоваскулярного подхода обусловлена появлением и внедрением в медицинскую практику современных стент-ретриверов.

Список литературы

1. Скворцова В.И. Вторичная профилактика инсульта / В.И. Скворцова, И.Е. Чазова, Л.В. Стаховская. — М.: ПАГРИ, 2002. — 120 с.
2. Суслина З.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение / З.А. Суслина, Н.В. Верещагин, М.А. Пирадов // *Consilium Medicum*. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 218–219.
3. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke / O.A. Berkhemer, P.S.S. Fransen, D. Beumer [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372. — P. 11–20.
4. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke / M. Parsons, N. Spratt, A. Bivard [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 366, N 12. — P. 1099–1107.
5. A Trial of Imaging Selection and Endovascular Treatment for Ischemic Stroke / C.S. Kidwell, R. Jahan, J. Gornbein [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 914–923.
6. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study / X. Huang, B.K. Cheripelli, S.M. Lloyd [et al.] // *Lancet Neurol.* — 2015. — Vol. 14, N 4. — P. 368–376.
7. Combined Intravenous and Intra-arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. The IMS Study Investigators // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 904–912.
8. Combined Intravenous and Intra-Arterial r-TPA Versus Intra-Arterial Therapy of Acute Ischemic Stroke. Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial / C.A. Lewandowski, M. Frankel, T.A. Tomsick [et al.] // *Stroke*. — 1999. — Vol. 30. — P. 2598–2605.
9. Delayed neuronal cell death in brainstem after transient brainstem ischemia in gerbils / F. Cao, R. Hata, P. Zhu [et al.] // *BMC Neurosci.* — 2010. — Vol. 11. — P. 115.
10. Differential vulnerability in the hindbrain neurons and local cerebral blood flow during bilateral vertebral occlusion in gerbils / R. Hata, M. Matsumoto, T. Hatakeyama [et al.] // *Neuroscience*. — 1993. — Vol. 56, N 2. — P. 423–439.
11. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection / B.C.V. Campbell, P.J. Mitchell, T.J. Kleinig [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372. — P. 1009–1018.
12. Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke / A. Ciccone, L. Valvassori, M. Nichelatti [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2013. — Vol. 368. — P. 904–913.
13. Fugate J.E. What is meant by «TICI»? / J.E. Fugate, A.M. Klunder, D.F. Kallmes // *Am. J. Neuroradiol.* — 2013. — Vol. 34, N 9. — P. 1792–1797.
14. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS) / W. Hacke, M. Kaste, C. Fieschi [et al.] // *JAMA*. — 1995. — Vol. 274, N 13. — P. 1017–1025.
15. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial / W. Smith, G. Sung, J. Saver [et al.] // *Stroke*. — 2008. — Vol. 39. — P. 1205–1212.
16. Multicentre Acute Stroke Trial—Italy Group (MAST-I): Randomized controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke // *Lancet*. — 1995. — Vol. 346. — P. 1509–1514.
17. 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. Accessed September 12, 2012.
18. Neurothrombectomy for the treatment of acute ischemic stroke: results from the TREVO study / O. Jansen, J.M. Macho, M. Killer-Oberpfalzer [et al.]; TREVO Study Group // *Cerebrovasc. Dis.* — 2013. — Vol. 36, N 3. — P. 218–225.
19. Nogueira R.G. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data / R.G. Nogueira, L.H. Schwamm, J.A. Hirsch // *Am. J. Neuroradiol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 649–661.
20. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke / G.J. del Zoppo, R.T. Higashida, A.J. Furlan [et al.] // *Stroke*. — 1998. — Vol. 29. — P. 4–11.
21. Prospective, multicenter, single-arm study of mechanical thrombectomy using Solitaire Flow Restoration in acute ischemic stroke / V.M. Pereira, J. Gralla, A. Davalos [et al.] // *Stroke*. — 2013. — Vol. 44, N 10. — P. 2802–2807.
22. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second Europe-

- an-Australasian Acute Stroke Study Investigators / W. Hacke, M. Kaste, C. Fieschi [et al.] // *Lancet*. — 1998. — Vol. 352, N 9136. — P. 1245–1251.
23. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke / M. Goyal, A.M. Demchuk, B.K. Menon [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2015. — Vol. 372, N 11. — P. 1019–1030.
24. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke / W.M. Clark, S. Wissman, G.W. Albers [et al.] // *JAMA*. — 1999. — Vol. 282, N 21. — P. 2019–2026.
25. Rha J.H. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis / J.H. Rha, J.L. Saver // *Stroke*. — 2007. — Vol. 383. — P. 967–973.
26. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial / W. Smith, G. Sung, S. Starkman [et al.] // *Stroke*. — 2005. — Vol. 36.—P. 1432–1438.
27. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial / J. Saver, R. Jahan, E.I. Levy [et al.] // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 1241–1249.
28. Solitaire with the Intention for Thrombectomy as Primary Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke (SWIFT PRIME) trial: protocol for a randomized, controlled, multicenter study comparing the Solitaire revascularization device with IV tPA with IV tPA alone in acute ischemic stroke / J.L. Saver, M. Goyal, A. Bonafe [et al.] // *Int. J. Stroke*. — 2015. — Vol. 10. — P. 439–448.
29. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration / G.A. Donnan, S.M. Davis, B.R. Chambers [et al.]; for the Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group // *JAMA*. — 1996. — Vol. 276. — P. 961–966.
30. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363. — P. 768–774.
31. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study // *Stroke*. — 2007. — Vol. 38. — P. 2127–2135.
32. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group: Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *New Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1581–1587.
33. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease // *Stroke*. — 2009. — Vol. 40. — P. 2761–2768.
34. The Penumbra Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in acute ischemic stroke / C. McDougall, W. Clark, T. Mayer [et al.] // *Proceedings of the International Stroke Conference, New Orleans, February 20–22, 2008*.
35. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke / W. Hacke, M. Kaste, E. Bluhmki [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 1317–1329.
36. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group // *N. Engl. J. Med.* — 1996. — Vol. 335, N 3. — P. 145–150.
37. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomized trial / R. Nogueira, H.L. Lutsep, R. Gupta [et al.] // *Lancet*. — 2012. — Vol. 380. — P. 1231–1240.
38. Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke / R.T. Higashida, A.J. Furlan, H. Roberts [et al.] // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — e109–137.

ЕВОЛЮЦІЯ ІНВАЗИВНИХ ТА НЕІНВАЗИВНИХ ВТРУЧАНЬ ПРИ ГОСТРІЙ ЦЕРЕБРАЛЬНІЙ ІШЕМІЇ

Д.В. ЩЕГЛОВ, С.В. КОНОТОПЧИК, С.В. ЧЕБАНЮК, О.Є. СВИРИДЮК, А.В. НАЙДА, О.А. ПАСТУШИН, А.В. БАРКАНОВ, І.М. БОРТНІК, В.М. ЗАГОРОДНІЙ, О.Ф. СИДОРЕНКО, Н.М. НОСЕНКО, О.П. КОВАЛЕНКО, І.І. АЛЬ-КАШКИШ

ДУ «Науково-практичний Центр ендovasкулярної нейрорентгенохірургії НАМН України», м. Київ

Формування концепції «ішемічної півтіні та вікна терапевтичних можливостей» радикально змінило ставлення до ішемічного інсульту. Його визнали невідкладним станом, який потребує надання екстреної медичної допомоги в перші години після його розвитку. Основне лікарське завдання полягає в якомога більш ранньому відновленні (реканалізації) прохідності тромбованої артерії, оскільки від цього залежить функціональний наслідок ішемічного інсульту.

У сучасній медичній практиці ендovasкулярні технології з різних причин практично не мають альтернативи при наданні невідкладної допомоги пацієнтам з мозковим інсультом. Широке їх розповсюдження дало змогу змінити на краще ситуацію з функціональними наслідками та показниками смертності серед хворих з ішемічним інсультом. Доказова медицина відіграла ключову роль у бурхливому розвитку та впровадженні в медичну практику ендovasкулярних методів реканалізації при гострому ішемічному інсульті. Висока ефективність ендovasкулярного підходу значною мірою зумовлена появою і впровадженням в медичну практику сучасних стент-ретриверів.

У статті висвітлено основні клінічні дослідження, які радикально змінили уявлення про підхід до реперфузійної терапії хворих у гострий період ішемічного інсульту. Простежено еволюцію інвазивних та неінвазивних методів реперфузії.

Ключові слова: гостра церебральна ішемія, тромболізіс, тромбекстракція, ретривер, ендovasкулярна реканалізація.

EVOLUTION OF INVASIVE AND NONINVASIVE INTERVENTION FOR ACUTE CEREBRAL ISCHEMIA

D.V. SCHEGLOV, S.V. KONOTOPCHIK, S.V. CHEBANYUK, O.E. SVYRYDYUK, A.V. NAYDA, A.A. PASTUSHYN, A.V. BARKANOV, I.N. BORTNIK, V.N. ZAGORODNIY, O.F. SYDORENKO, N.N. NOSENKO, A.P. KOVALENKO, I.I. AL-QASHQISH

SO «Scientific-Practical Center of Endovascular Neuroradiology of NAMS of Ukraine», Kyiv

Formation of the concept of «ischemic penumbra and the window of opportunity» radically change the attitude to ischemic stroke. It recognized the urgent condition requiring emergency medical care in the early hours from the time of its development. The main medical task is the earliest possible restoration (recanalization) patency of thrombosed artery and recanalization influence on the functional outcome of ischemic stroke is difficult to overestimate.

In modern medical practice endovascular technology in many aspects has less or no alternative to the provision of emergency care for patients with cerebral stroke. Wide dissemination will change the situation on the functional outcome and mortality among patients with ischemic stroke, the better. However, this statement a few years ago would not sound so convincing. Evidence-based medicine has played a key role in the rapid development and introduction into medical practice of endovascular recanalization in acute ischemic stroke. To a large extent the high efficiency of the endovascular approach due to the emergence and widespread adoption of the practice of medicine in the modern stent-retrievers.

This article highlights the key clinical studies to radically change the perception of the approaches to reperfusion therapy in patients with acute ischemic stroke, traced the evolution of invasive and non-invasive methods of reperfusion.

Key words: acute cerebral ischemia, thrombolysis, thrombus extraction, retriever, endovascular recanalization.