



Кулеш С.Д.✉, Васильчук Л.Ф., Хоперский П.Г., Мальевская А.С.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь
Гродненская университетская клиника, Гродно, Беларусь

Механическая тромбэктомия при ишемическом инсульте: современное состояние проблемы. Обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Кулеш С.Д. – концепция и дизайн исследования, редактирование; Васильчук Л.Ф. – сбор материала, обработка, написание текста; Хоперский П.Г. – сбор материала, обработка, написание текста; Мальевская А.С. – сбор материала, обработка, написание текста.

Подана: 07.12.2022

Принята: 19.12.2022

Контакты: s_kulesh@yahoo.com

Резюме

Механическая тромбэктомия является эффективным методом лечения ишемического инсульта. Многочисленные исследования, проведенные за последние годы, подтвердили ее безопасность и эффективность при лечении пациентов с окклюзией крупных сосудов переднего отдела кровообращения в течение 24 часов от начала инсульта. В 2015 году несколько крупных исследований (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT и EXTEND IA) установили превосходство механической эндоваскулярной тромбэктомии над медикаментозным лечением инсультов. В этих испытаниях пациентов отбирали на основании локализации окклюзии (проксимальная передняя окклюзия: внутренняя сонная или средняя мозговая артерия), времени от начала инсульта (раннее окно до 6 часов) и приемлемой тяжести инфаркта (совокупный балл по шкале инсультной программы Альберты (ASPECTS) ≥ 6 или объем инфаркта < 50 мл). Последующие испытания DAWN и DEFUSE 3 успешно расширили временное окно до 24 часов у надлежащим образом отобранных пациентов. Эти данные учтены в международных и национальных рекомендациях по ведению инсульта.

Ключевые слова: механическая тромбэктомия, ишемический инсульт, проксимальная окклюзия, реперфузия, тромболитическая терапия



Sergey D. Kulesh✉, Leonid F. Vasilchuk, Petr G. Khopersky, Alexandra S. Malyevskaya
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus
Grodno University Clinic, Grodno, Belarus

Mechanical Thrombectomy in Ischemic Stroke: Current State of the Problem. Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Sergey D. Kulesh – study concept and design, editing; Leonid F. Vasilchuk – collection of material, processing, writing the text; Petr G. Khopersky – collection of material, processing, writing the text; Alexandra S. Malyevskaya – collection of material, processing, writing the text.

Submitted: 07.12.2022

Accepted: 19.12.2022

Contacts: s_kulesh@yahoo.com

Abstract

Mechanical thrombectomy is an effective treatment for ischemic stroke. Numerous studies conducted in recent years have confirmed its safety and efficacy in the treatment of patients with occlusion of large vessels of the anterior circulation within 24 hours from the onset of a stroke. In 2015, several large studies (MR CLEAN, ESCAPE, SWIFT PRIME, REVASCAT and EXTEND IA) established the superiority of mechanical endovascular thrombectomy over medical treatment of stroke. In these trials, patients were selected based on the location of the occlusion (proximal anterior occlusion: internal carotid or middle cerebral artery), time from onset of stroke (early window up to 6 hours), and acceptable infarct severity (Alberta Stroke Program (ASPECTS) cumulative score ≥ 6 or infarct volume < 50 ml). Subsequent trials of DAWN and DEFUSE 3 successfully extended the time window to 24 hours in appropriately selected patients. These data are taken into account in international and national guidelines for the management of stroke.

Keywords: mechanical thrombectomy, ischemic stroke, proximal occlusion, reperfusion, thrombolytic therapy

Инфаркт мозга (ишемический инсульт) является одной из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире [7]. Среди лечебных подходов с доказанной эффективностью и безопасностью при данной патологии ведущую роль играет реперфузионная терапия [10]. Для достижения этой цели в течение более 25 лет применяют внутривенную тромболитическую терапию (ТЛТ) с использованием препаратов на основе рекомбинантного тканевого активатора плазминогена [20], однако лечение имеет ограничения: 4,5-часовое терапевтическое окно, множество противопоказаний, геморрагические осложнения, недостаточная эффективность при тромбозах крупных артерий – внутренней сонной артерии (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА) [21].

Одновременно с внедрением ТЛТ шла разработка механических устройств для разрушения и извлечения тромбов – развитие метода механической тромбэктомии (МТ). В 2004 году Управление по санитарному надзору за качеством пищевых

продуктов и медикаментов США (FDA) одобрило ретривер MERCI, он состоял из нитиновой проволоки со спиральными петлями, которая доставлялась к тромбу с помощью микрокатетерной навигации (рис. 1). Одобрение было основано на проспективном исследовании группы пациентов, которые поступили в течение 8 часов после появления симптомов и не соответствовали требованиям для ТЛТ (MERCI, Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia, механическое удаление тромбов при церебральной ишемии) [23]. Благоприятные исходы (балл по модифицированной шкале Рэнкина через 90 дней, mRS ≤ 2) чаще встречались у пациентов с успешной реканализацией по сравнению с пациентами с неудачной реканализацией (46% против 10%; относительный риск (ОР) 4,4; 95% ДИ 2,1–9,3; $p < 0,0001$).

В 2007 году FDA одобрило второй класс устройств МТ – реперфузионный катетер с аспирационной помпой. Это было основано на результатах одногруппового проспективного опорного исследования Penumbra, в него были включены пациенты, которые не соответствовали требованиям или были резистентны к ТЛТ, которые поступили в течение 8 часов после появления симптомов [17].

В 2013 году были опубликованы результаты трех рандомизированных контролируемых испытаний (IMS III, SYNTHESIS, MR RESCUE), которые были проведены для решения вопроса о том, приведет ли эндоваскулярное лечение как самостоятельная или дополнительная терапия к лучшим исходам по сравнению с ТЛТ у пациентов с острым ишемическим инсультом [5, 6, 14]. Несмотря на то что дизайн всех исследований несколько отличался, большинство пациентов лечили с помощью технологии первого поколения (внутриартериальная альтеплаза, ретривер MERCI, реперфузионный катетер Penumbra) с низкими показателями реканализации. Дополнительные



Рис. 1. Ретривер MERCI
Fig. 1. MERCI retriever



ограничения исследования – включение пациентов без доказанной окклюзии (отсутствие целевого хирургического поражения примерно у 8% пациентов) и с установленной зоной инфаркта (минимум спасаемой ткани). Кроме того, часто не было возможности рандомизировать всех последовательных подходящих пациентов, что, вероятно, отражало неритмичность поставок устройств для МТ. Хотя результаты были недостаточно эффективны, полученный опыт активизировал усилия по разработке второй серии исследований, сосредоточенных в первую очередь на более эффективных устройствах, соответствующем отборе пациентов и оптимизированном рабочем процессе.

Общий принцип радиального смещения тромба по всей длине к стенке сосуда с одновременным включением тромба в распорки стента привел к разработке нового класса устройств для МТ – стент-ретриверов (рис. 2), которые извлекаются из сосуда после удаления тромба без существенного повреждения сосуда и не требуют проведения последующей двойной антитромботической терапии [13]. Первоначально стент-ретриверы были исследованы на предмет частоты реканализации – степень 2 и выше по шкале TIC1 (thrombolysis in cerebral infarction perfusion categories [11]) в сравнении с устройствами первого поколения. Устройства Solitaire Flow Restoration и Trevo позволяли достигать реканализации значительно чаще по сравнению с ретривером MERCI (61% против 24% и 86% против 60% соответственно) [16, 22]. Учитывая результаты исследований SWIFT и TREVO 2, оба устройства были одобрены FDA в 2014 году, причем изначально для удаления тромбов, но не для достижения клинического эффекта (снижения неврологического дефицита).

Учитывая улучшенные показатели реканализации, в новой серии исследований, в основном с использованием стент-ретриверов Solitaire и Trevo, были изучены преимущества МТ по сравнению с медикаментозной терапией.

Исследование MR CLEAN (the Multicenter Randomized Clinical Trial of Endovascular Treatment for Acute Ischemic Stroke in the Netherlands, многоцентровое рандомизированное исследование эндоваскулярного лечения острого ишемического инсульта в Нидерландах) было проведено с участием 500 пациентов, поступивших в течение 6 часов после появления симптомов, связанных с окклюзией крупной артерии передней циркуляции [4]. Пациенты были рандомизированы для получения только

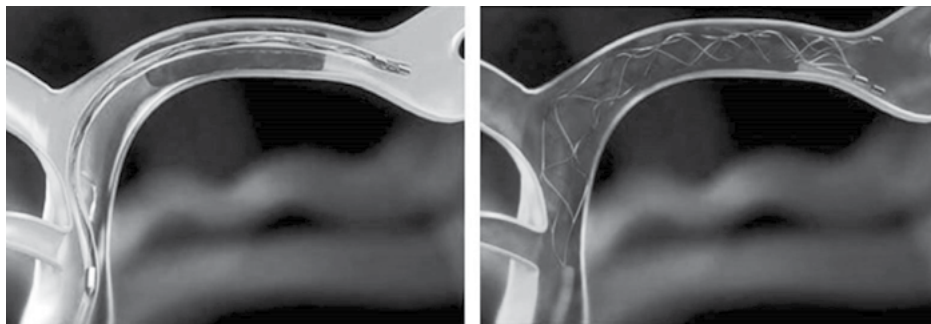


Рис. 2. Стент-ретривер
Fig. 2. Stent retriever

стандартного медикаментозного лечения (включая ТЛТ) в сравнении с дополнительной МТ. Через 24 часа у 75,4% пациентов в группе вмешательства остаточная окклюзия отсутствовала, по сравнению с 32,9% пациентов контрольной группы. Важно отметить, что первичная конечная точка mRS 0–2 через 90 дней была выше в группе лечения (32,6% против 19,1%), а последующий объем инфаркта был меньше в среднем на 19 см³ [4]. Это исследование было первым, продемонстрировавшим преимущество эндоваскулярного вмешательства по сравнению с медикаментозным лечением (включая ТЛТ).

В последующем в течение 2015 года был опубликован ряд исследований (ESCAPE [8], SWIFT PRIME, REVASCAT и EXTEND IA [13]), которые также установили превосходство эндоваскулярной тромбэктомии над медикаментозным лечением инсультов с окклюзией крупных сосудов передней циркуляции. На основе этих совокупных результатов в том же году были пересмотрены рекомендации Американской ассоциации сердца и Американской ассоциации по борьбе с инсультом (AHA/ASA) [18] и предложены рекомендации класса I уровня А о применении ТЛТ и МТ со стент-ретривером для пациентов без предшествующего ограничения жизнедеятельности (mRS 0–1) и началом лечения в течение 6 часов после инвалидизирующего инсульта (NIHSS ≥6) вследствие проксимальной окклюзии передней циркуляции (внутренняя сонная артерия, сегмент 1 СМА) без ранних признаков выраженной ишемии на КТ по шкале инсультной программы Альберты [3] (ASPECTS ≥6).

Дальнейшие исследования подтвердили эффективность и безопасность МТ с использованием стент-ретриверов и несколько расширили показания для ее проведения. Среди текущих международных рекомендаций наиболее известными являются рекомендации AHA/ASA 2019 года, в которых методу МТ посвящен раздел 3.7 [19]. Класс (сила) рекомендаций и уровень (качество) доказанности указаны в соответствии с Системой классификации рекомендаций по клинической практике [9].

Согласно данному документу пациенты с ишемическим инсультом, поступившие в стационар в период «раннего временного окна», должны быть подвергнуты механической тромбэктомии со стент-ретривером, если они соответствуют всем следующим критериям (класс рекомендаций I, уровень доказанности А): 1) доинсультная оценка mRS от 0 до 1; 2) причинная окклюзия внутренней сонной артерии или сегмента 1 СМА (M1); 3) возраст ≥18 лет; 4) оценка NIHSS ≥6; 5) количество баллов по шкале ASPECTS ≥6; 6) лечение можно начинать (пункция артерии) в течение 6 часов после появления симптомов. При этом прямая аспирационная тромбэктомия как механическая тромбэктомия первой линии рекомендуется как не менее эффективная, чем МТ со стент-ретривером, у пациентов, отвечающих всем указанным выше критериям (класс I, уровень B-R). Также указано, что, несмотря на недостаточное количество доказательств, использование механической тромбэктомии со стент-ретриверами может быть целесообразным для тщательно отобранных пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после появления симптомов и у которых имеется окклюзия M2 сегмента или части сегмента M3 СМА (класс IIb, уровень B-R). Кроме того, несмотря на недостаточное количество доказательств, использование механической тромбэктомии со стент-ретриверами может быть целесообразным у пациентов с причинной окклюзией внутренней сонной артерии или проксимального отдела СМА (M1), у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после появления симптомов и у которых доинсультный



балл по шкале mRS >1, балл по шкале ASPECTS <6 или оценка по шкале NIHSS <6 (класс IIb, уровень B-R). Хотя преимущества неясны, использование механической тромбэктомии со стент-ретриверами может быть целесообразным для тщательно отобранных пациентов, у которых лечение может быть начато в течение 6 часов после появления симптомов и у которых имеется окклюзия передних мозговых артерий, позвоночных артерий, базилярной артерии или задних мозговых артерий (класс IIb, уровень C-LD) [19].

Пациенты с ишемическим инсультом, поступившие в стационар в период «позднего временного окна» (6–24 часа), разделяются на 2 категории. В течение 6–16 часов после начала симптомов у отдельных пациентов, у которых имеется окклюзия крупной артерии передней циркуляции и которые соответствуют критериям приемлемости DAWN (несоответствие клиники размеру ядра инфаркта мозга) [15] или DEFUSE 3 (начальный размер инфаркта менее 70 мл и отношение объема пенумбры к объему инфаркта 1,8 и более) [1], рекомендуется механическая тромбэктомия (класс I, уровень A). В течение 16–24 часов после начала симптомов у отдельных пациентов, у которых имеется окклюзия крупной артерии передней циркуляции и которые соответствуют другим критериям приемлемости DAWN, целесообразна механическая тромбэктомия (класс IIa, уровень B-R).

По технике проведения МТ в рекомендациях AHA/ASA 2019 года указано, что использование стент-ретриверов предпочтительнее устройства для механического удаления MERCI; технической целью процедуры тромбэктомии должна быть реперфузия до степени mTICI 2b/3 [2], чтобы максимизировать вероятность хорошего функционального клинического результата; для обеспечения положительного эффекта реперфузию до степени 2b/3 по шкале mTICI следует проводить как можно раньше в рамках терапевтического окна (класс I, уровень A). Кроме того, указано, что лечение тандемных окклюзий (как экстракраниальных, так и интракраниальных) при выполнении механической тромбэктомии может быть целесообразным, а использование спасательных технических вспомогательных средств, включая внутриартериальный фибринолиз, может быть целесообразным для достижения ангиографических результатов степени 2b/3 по шкале mTICI (класс IIb, уровень B-R) [19].

Проведенные многоцентровые рандомизированные клинические испытания являются также основой Российских клинических рекомендаций «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых» [12], которые содержат раздел «Механическая реканализация с применением эндоваскулярных устройств» и регулярно обновляются после появления новых доказанных результатов.

Таким образом, проведенные исследования показывают, что механическая тромбэктомия, выполненная в специализированных центрах, улучшает функциональную независимость пациентов с острым ишемическим инсультом по сравнению с медикаментозной терапией. Применение этого эффективного лечения у всех имеющих показания пациентов требует тщательного планирования и разработки протоколов для обеспечения быстрой оценки пациентов в центрах, где может быть предложена механическая тромбэктомия.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S., McTaggart R.A., Torbey M.T. (2018) Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, pp. 708–718.
2. Almekhlafi M.A., Mishra S., Desai J.A., Nambiar V., Volny O., Goel A., Eesa M., Demchuk A.M. (2014) Not all "successful" angiographic reperfusion patients are an equal validation of a modified TIC1 scoring system. *Interv. Neuroradiol.*, vol. 20, pp. 21–27.
3. Barber P.A., Demchuk A.M., Zhang J., Buchan A.M. (2000) Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet*, vol. 355, pp. 1670–1674.
4. Berkhemer O.A., Fransen P.S., Beumer D., van den Berg L.A., Lingsma H.F., Yoo A.J., Schonewille W.J., Vos J.A. (2015) A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, pp. 11–20.
5. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M., Yeatts S.D., Khatri P., Hill M.D., Jauch E.C., Jovin T.G. (2013) Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, pp. 893–903.
6. Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M., Sgoifo A., Ponzio M., Sterzi R., Boccardi E.; SYNTHESIS Expansion Investigators (2013) Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, pp. 904–913.
7. Feske S.K. (2021) Ischemic stroke. *Am. J. Med.*, vol. 134, pp. 1457–1464.
8. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J., Roy D., Jovin T.G. (2015) Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, vol. 372, pp. 1019–1030.
9. Halperin J.L., Levine G.N., Al-Khatib S.M., Birtcher K.K., Bozkurt B., Brindis R.G., Cigarroa J.E., Curtis L.H. (2016) Further evolution of the ACC/AHA Clinical practice guideline recommendation classification system: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on clinical practice guidelines. *Circulation*, vol. 133, pp. 1426–1428.
10. Herpich F., Rincon F. (2020) Management of acute ischemic stroke. *Crit. Care Med.*, vol. 48, pp. 1654–1663.
11. Higashida R.T., Furlan A.J., Roberts H., Tomsick T., Connors B., Barr J., Dillon W., Warach S. (2003) Trial design and reporting standards for intra-arterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke*, vol. 34, e109–e137.
12. *Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults: clinical guidelines*. Moscow, 2021. Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2. (accessed 14 November 2022).
13. Jadhav A.P., Desai S.M., Jovin T.G. (2021) Indications for mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: current guidelines and beyond. *Neurology*, vol. 97 (20 Suppl. 2), pp. 126–136.
14. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J., Alger J.R., Nenov V., Ajani Z., Feng L., Meyer B.C. (2013) A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, pp. 914–923.
15. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuva P., Yavagal D.R., Ribo M. (2018) Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *N. Engl. J. Med.*, vol. 378, pp. 11–21.
16. Nogueira R.G., Lutsep H.L., Gupta R., Jovin T.G., Albers G.W., Walker G.A., Liebeskind D.S., Smith W.S.; TREVO 2 Trialists (2012) Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*, vol. 380, pp. 1231–1240.
17. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators (2009) 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*, vol. 40, pp. 2761–2768.
18. Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J., Coffey C.S., Hoh B.L., Jauch E.C., Johnston K.C., Johnston S.C. (2015) Focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, vol. 46, pp. 3020–3035.
19. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M. (2019) 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*, vol. 50, e344–e418.
20. Psychogios K., Tsvigoulis G. (2022) Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: why not? *Curr. Opin. Neurol.*, vol. 35, pp. 10–17.
21. Saver J.L., Adeoye O. (2021) Intravenous thrombolysis before endovascular thrombectomy for acute ischemic stroke. *JAMA*, vol. 325, pp. 229–231.
22. Saver J.L., Jahan R., Levy E.I., Jovin T.G., Baxter B., Nogueira R.G., Clark W., Budzik R. (2012) Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*, vol. 380, pp. 1241–1249.
23. Smith W.S., Sung G., Starkman S., Saver J.L., Kidwell C.S., Gobin Y.P., Lutsep H.L., Nesbit G.M. (2005) MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*, vol. 36, pp. 1432–1438.