

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.И. ЩЕГЛОВ, Д.В. ЩЕГЛОВ, С.В. КОНОТОПЧИК,
С.В. ЧЕБАНЮК, О.Е. СВИРИДЮК,
А.В. НАЙДА, В.Н. ЗАГОРОДНИЙ, Н.Б. ЧАБАНОВИЧ

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

В статье рассмотрен целый ряд событий за последние десятилетия, оказавших наибольшее влияние на стратегию и тактику лечения ишемического инсульта. Освещены основные концепции, рандомизированные клинические исследования и современные подходы в диагностике, лечении и профилактике ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, стеноз, рандомизированные исследования, каротидная эндартерэктомия, ангиопластика, стентирование, тромболизис, тромбэкстракция.

Эпидемиологические исследования последних лет свидетельствуют о том, что острые ишемические нарушения мозгового кровообращения продолжают доминировать в структуре цереброваскулярных расстройств, а инфаркт мозга по-прежнему развивается примерно в 4 раза чаще, чем кровоизлияние в мозг [7]. Ежегодно инсульт развивается не менее чем у 5,6–6,6 млн человек [8]. Это третья по частоте причина смертности населения в развитых странах, а также причина наиболее тяжелых форм инвалидизации [3, 4].

Среди видов инсульта преобладают ишемические поражения мозга, на долю которых приходится до 80 % от всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Обосновано считают, что инсульт легче предупредить, чем достичь полного восстановления утраченных функций, а тем более полного излечения пациента. Кроме того, перенесенный инсульт значительно повышает риск развития

повторного инсульта, на долю которого в настоящее время приходится примерно четверть ОНМК. Показано, что общий риск повторного инсульта в первые 2 года после первого инсульта составляет от 4% до 14% и наиболее высок в первые несколько месяцев [6].

Большое влияние на стратегию и тактику лечения ишемического инсульта (ИИ) оказали совершенствование методов нейровизуализации, концепция гетерогенности инсульта, обозначившая многообразие этиологических и патогенетических механизмов развития острой церебральной ишемии, формирование концепций «ишемической полутени», «окна терапевтических возможностей» и факторов риска ИИ, а также целый ряд рандомизированных клинических исследований.

Концепция гетерогенности ИИ, активная разработка которой началась в начале 90-х годов XX в., оказалась весьма плодотворной и способствовала разработке клинических диагностических критериев основных подтипов ИИ, а также определению частоты встречаемости этих подтипов.

Ишемический инсульт представляет собой гетерогенный клинический синдром. Согласно международным критериям TOAST выде-

Конотопчик Станіслав Вікторович

лікар-нейрохірург

*ДУ «Науково-практичний центр эндоваскулярної
нейрорентгенохірургії НАМН України»*

Адреса: м. Київ, вул. Платона Майбороди, буд. 5/9, кв.24.

Тел.: 0632360828

ляют несколько патогенетических вариантов ИИ:

- атеротромботический ИИ, возникший вследствие атеросклероза крупных артерий, который привел к артерио-артериальной эмболии;
- кардиоэмболический ИИ, произошедший по причине аритмии, клапанного порока сердца, инфаркта миокарда;
- лакунарный ИИ, возникший вследствие окклюзии артерий малого калибра;
- ИИ, связанный с другими, более редкими причинами: гиперкоагуляцией крови, расслоением стенки артерий, неатеросклеротическими васкулопатиями;
- ИИ неизвестного происхождения (криптогенный) — инсульт с неустановленной причиной или с наличием двух и более возможных причин, когда установить точный диагноз не представляется возможным.

Среди указанных подтипов доминируют атеротромботический и кардиоэмболический варианты инсульта, на долю которых приходится до 60% всех патогенетических вариантов ИИ [1].

Наряду с концепцией гетерогенности ИИ в начале 90-х годов XX ст. появились концепции ишемической «полутени» и «окна терапевтических возможностей». Показано, что разви-

тие инфаркта в первые минуты и часы заболевания происходит по механизму быстрой некротической смерти клеток. Пусковым звеном является энергетический дефицит, который инициирует так называемый глутамат-кальциевый каскад, характеризующийся избыточным высвобождением возбуждающих аминацидергических нейротрансмиттеров (аспартата и глутамата) и чрезмерным внутриклеточным накоплением ионов кальция (Ca²⁺) — основного триггера конечных механизмов каскада, приводящих к смерти клетки.

Термином «ядро инфаркта» обозначили зону необратимого повреждения. Формирование ядерной зоны завершается через 5–8 мин с момента ОНМК, 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. Продолжительность существования пенумбры имеет важное значение, так как со временем обратимые изменения принимают необратимый характер. Зона олигемии — это зона, в которой сохраняется баланс между тканевыми потребностями и процессами, обеспечивающими эти потребности, невзирая на снижение мозгового кровотока. Она

Основные факторы риска ишемических цереброваскулярных заболеваний

Немодифицируемые факторы риска	Модифицируемые факторы риска
<ul style="list-style-type: none"> • возраст, с увеличением которого риск инсульта, особенно ишемического, значительно увеличивается (ежегодно в молодом возрасте инсульт развивается только у 1 из 90 тыс. населения, в то время как в старческом возрасте (75–84 года) — у 1 из 45 человек • мужской пол • генетическая предрасположенность к некоторым заболеваниям, приводящим к инсульту (повышенное артериальное давление, сахарный диабет, ожирение) 	<ul style="list-style-type: none"> • артериальная гипертензия • атеросклеротическое поражение сосудов головного мозга • инсульт или транзиторные ишемические атаки в анамнезе • ишемическая болезнь сердца, включая мерцательную аритмию • сахарный диабет • курение • дислипидемия • злоупотребление алкоголем • применение оральные контрацептивов • факторы образа жизни (избыточная масса тела, отсутствие физической активности, нарушение питания и факторы стресса)

способна существовать неопределенно долгое время, не переходя в ядро инфаркта, поэтому к пенумбре ее не относят. Формирование 50% объема инфаркта происходит в течение первых 90 мин с момента развития инсульта, 70–80% — в течение 360 мин, в связи с чем первые 3–6 ч заболевания получили название «терапевтическое окно», внутри которого лечебные мероприятия могут быть наиболее эффективными за счет спасения зоны пенумбры [6]. Именно эта концепция изменила отношение к инсульту. Его признали неотложным состоянием, требующим экстренной медицинской помощи в первые часы с момента его развития.

В современной концепции факторов риска сердечно-сосудистый риск определяют по сумме имеющихся у пациента основных факторов риска. В связи с этим прогнозирование заболевания должно быть многофакторным, а профилактика — сугубо индивидуальной. По мере увеличения количества факторов риска и при их одномоментном сочетании угроза инсульта увеличивается в 2–3–5 раз и более [2].

В таблице представлены основные факторы риска ишемических цереброваскулярных заболеваний.

Табакокурение является важным самостоятельным фактором риска повторного ИИ вне зависимости от возраста, пола и этнической принадлежности [34]. Частота развития повторного инсульта в группе курящих в 2 раза выше таковой у некурящих лиц [36].

Большие дозы алкоголя также повышают риск возникновения повторного инсульта, вызывая гиперкоагуляцию, фибрилляцию предсердий и алкогольиндуцированную гипертензию [12, 16].

Ожирение является доказанным фактором риска различных цереброваскулярных заболеваний. Однако исследования, демонстрирующие связь между уменьшением массы тела и риском повторного инсульта, в настоящее время отсутствуют [34].

Физическая активность оказывает положительное влияние на разные факторы риска у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая инсульт [18, 23]. Отмечено снижение риска инсульта в среднем на 20% при физической активности средней интенсивности и на 27% — при высокой интенсивности физических нагрузок. Снижение риска

инсульта связывают, в частности, со снижением уровня АД, уменьшением массы тела и улучшением толерантности к глюкозе [22].

В популяционных исследованиях установлено, что сахарный диабет, наряду с возрастом, является достоверным независимым предиктором повторного инсульта [29]. Его лечение, если и не снизит риск повторных мозговых событий, то окажется полезным в отношении других конечных точек (инфаркт миокарда и нефропатия) и микрососудистых осложнений [9].

Больше всего на стратегию лечения и профилактики ИИ повлияли результаты доказательной медицины. В последние годы проведен ряд проспективных мультицентровых рандомизированных исследований, доказавших преимущество хирургических подходов при стенозе сонных артерий более 70% в сочетании с медикаментозным лечением перед консервативной тактикой ведения таких пациентов с целью снижения риска повторного ИИ [33]: Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS), Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST), European Carotid Surgery Trial (ECST), American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET).

Согласно данным рандомизированных клинических исследований пациентов принято считать «симптомными», если они перенесли транзиторную ишемическую атаку (ТИА) или неинвалидирующий инсульт каротидного генеза за предшествующие 6 мес.

Степень стеноза у «симптомных» пациентов обычно вычисляют согласно критериям Moneta (NASCET). 70% стеноз, рассчитанный по критериям NASCET, соответствует 83% стенозу согласно критериям ECST.

При объединении данных ECST и NASCET продемонстрировано, что рандомизация в течение 2 нед после последнего ишемического события значительно увеличила эффективность хирургического вмешательства ($p = 0,009$) [32]. Совокупный 5-летний риск ипсилатерального инсульта и любого периперационного инсульта или смерти составлял 5,1% для хирургических больных и 11,0% — для терапевтических (совокупное уменьшение риска на 53%) [5, 14]. В виду явного преимущества хирургических методов профилактики ИИ в 1993 г. American

Heart Association провела 16–18 июля 1993 г. в Парк-Сити (штат Юта) междисциплинарную конференцию с участием группы экспертов в области неврологии, нейро- и сосудистой хирургии, планирования общественного здравоохранения для определения показаний к каротидной эндартерэктомии (КЭА). В ходе конференции был принят консенсус:

- оперативное лечение стенозов сонных артерий абсолютно показано «симптомным» пациентам со стенозом более чем 70% (NASCET, уровень доказательности А) и относительно показано пациентам со стенозом более чем 50 % (NASCET, уровень доказательности А). Периоперационный уровень инсульта/смерти должен составлять < 6 %; КЭА противопоказана «симптомным» пациентам со стенозом менее 50 % (А);

- КЭА должна быть выполнена в течение 2 нед после последних симптомов (А);

- КЭА может быть рекомендована для «бессимптомных» мужчин моложе 75 лет с 70–99 % стенозом, если риск, связанный с операцией, составляет менее чем 3 % (А);

- у «бессимптомных» женщин со стенозом сонной артерии эффективность КЭА значительно меньше, чем у мужчин (А). Поэтому выполнение КЭА можно рассматривать только у молодых относительно здоровых женщин (А).

В настоящее время ни одно рандомизированное клиническое исследование не доказало эффективности каротидной ангиопластики со стентированием (КАС) в случае определенной степени стеноза сонных артерий также убедительно, как NASCET/ACST для КЭА. Несмотря на это, во многих европейских и американских центрах при степени стеноза сонной артерии, который требует хирургического вмешательства (50 % и более у «симптомных», 70 % или более у «бессимптомных»), считается, что показания к КАС аналогичны показаниям к КЭА [5].

В ряде крупных рандомизированных исследований сравнивали эффективность эндоваскулярных и микрохирургических методов:

- CAVATAS (Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study);

- SAPHIRE (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy);

- CREST (Carotid Revascularization Endarterectomy vs. Stenting Trial);

- EVA-3S (Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis);

- SPACE (Stent-Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery versus Endarterectomy).

В этих исследованиях имеются недостатки в стандартизации показаний к КАС. Так, в исследовании CREST [17] самая низкая степень стеноза составляла 50% у «симптомных» пациентов и 70% — у «бессимптомных», в исследовании SAPHIRE [35] — 50% и 80% соответственно. Критерием включения для исследований ICCS и SPACE были симптоматический стеноз сонной артерии 50% в соответствии с критериями NASCET [30]. В исследовании EVA-3S регистрировали только «симптомных» пациентов со стенозом 60% (критерии NASCET) [13].

Исследование CAVATAS показало, что КАС и операция одинаково эффективны для предотвращения инсульта и смерти, а частота инвалидизирующих инсультов после ангиопластики такая же, как и после операции. По результатам исследования SAPHIRE сделано заключение, что после КАС с использованием систем защиты от дистальной эмболии частота нежелательных событий в течение года составила 12,2% по сравнению с 20,1% у пациентов после операции, а оценка конечных точек исследования показала лучшие результаты для ангиопластики по сравнению с операцией (смерть — 6,9% и 12,6%, инсульт — 5,7% и 7,3%, инфаркт миокарда — 2,5% и 7,9% соответственно). Следует отметить, что 70,1% пациентов, включенных в исследование, были «бессимптомными».

Исследование CREST проведено в 117 клиниках США и Канады в течение 9 лет. Примечательно то, что исследование осуществляли в различных условиях, включая крупные и мелкие государственные и частные клиники. Врачи должны были продемонстрировать высокий уровень профессионализма и безопасности для того, чтобы принять участие в исследовании. Показано преимущество КАС в отношении общего количества инсультов, инфарктов или смертей в течение 30 дней после вмешательства — 4,5% против 5,2% у хирур-

гических больных. При этом в хирургической группе было больше инфарктов (2,3% против 1,1%), а в группе стентирования — инсультов (4,1% против 2,3%) [17]. Результаты исследования показали, что оба метода одинаково эффективны, поэтому выбор стратегии реваскуляризации сонных артерий следует проводить с учетом индивидуальных риск - факторов (наличие заболеваний сердца, возраст, особенности анатомии сонных артерий).

В исследованиях EVA-3S и SPACE сравнивали результаты КЭА и КАС у «симптомных» пациентов. EVA-3S было остановлено, потому что соотношение частоты инсульта и смерти было в 2,5 раза выше в группе КАС [25]. В исследовании SPACE не смогли доказать преимуществ КАС по сравнению с операцией. В большинстве конечных точек прослеживалась тенденция к лучшим результатам после КЭА [30].

Диапазон минимального обучения и сертификации интервенционных радиологов широк и зависит от руководства общества. Требование SCAI/SVMB/SVS к допуску для операций на сонных артериях — выполнение стажером самостоятельно как минимум 15 диагностических цервикocereбральных ангиографий [5, 31], NeuroVascular Coalition Writing Group — 100 диагностических цервикocereбральных ангиографий под руководством супервайзера [5, 11], ICCS-SPREAD Joint Committee — 150 эндоваскулярных процедур на ветвях дуги аорты (как диагностических, так и интервенционных), из них не менее 100 самостоятельно [5].

Интересными представляются сертифицирующие стандарты для участников рандомизированных клинических исследований. Так, для участия в SPACE требовалось проведение 25 успешных КАС [21], тогда как для участия в EVA-3S — по крайней мере 12 КАС или 35 стентирований ветвей дуги аорты, из них 5 сонных артерий [40]. Этот факт отчасти объясняет высокий уровень частоты инсульта и смерти в группе КАС и соответственно превосходство КЭА [21]. В исследованиях SAPHIRE и CREST результаты вмешательств интервенционных радиологов на сонных артериях должны были быть не ниже стандартных (частота перипроцедурных инсультов и смертность — менее 6–8 %). Ве-

роятно, это в значительной мере повлияло на результаты, показавшие одинаковую эффективность обоих методов реваскуляризации сонных артерий.

В мета-анализе 8 рандомизированных исследований (CAVATAS, Kentucky, Leicester, Wallstent, SAPHIRE, EVA-3S, SPACE и BACASS), выполненном Cochrane Collaboration, сравнивали эффективность КЭА, каротидной ангиопластики и стентирования. Анализ показал, что КЭА ассоциируется с более низким уровнем инсультов или смертности в течение 30 сут после процедуры, не отмечено достоверной разницы при сравнении частоты инсульта в последующие 30 сут, инфаркта миокарда или смерти и инсульта в отдаленные сроки. Преимущества эндоваскулярных методов прослеживаются при наличии у пациента множественных стенозов экстракраниальных отделов магистральных артерий головного мозга (МАГМ) или при локализации стенозов в устьях позвоночных артерий. Эндоваскулярное вмешательство позволяет однократно проводить коррекцию стенотических поражений двух МАГМ и стентирование экстракраниальных сегментов позвоночных артерий с небольшим периоперационным риском (как, например, было продемонстрировано в исследовании SSYLVA). В то же время сильная извитость или выраженные атеросклеротические поражения ветвей дуги аорты и подвздошных артерий, «кинкинг» внутренней сонной артерии повышают риск возникновения периоперационного инсульта, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. В таких случаях предпочтение следует отдавать КЭА. На наш взгляд, противопоставление обоих методов реваскуляризации некорректно. Вопрос о выборе метода хирургического вмешательства необходимо решать с учетом конкретной клинической ситуации.

По данным популяционных и госпитальных исследований, атеросклероз внутричерепных артерий является причиной 8–9% ИИ. В США ежегодно регистрируют 40–60 тыс. инсультов, обусловленных атеросклеротическим стенозом внутричерепных артерий. Стеноз внутричерепных артерий обычно впервые выявляют у пациентов с острым ИИ. В некоторых публикациях говорится о том, что стенозы,

диагностированные в контексте имеющегося острого цереброваскулярного события или во время выполнения по каким-либо показаниям ангиографии (инвазивной или неинвазивной), могут регрессировать на фоне медикаментозной терапии. Современные методы визуализации не позволяют оценить дальнейшее поведение конкретной патологической находки. Кроме того, крайне трудно определить ее точную природу – атеросклероз или локальный тромбоз и т.п. У пациентов с симптомным стенозом интракраниальных артерий $\geq 50\%$ имеется высокий риск повторного инсульта при поражении как каротидной, так и вертебральнобазиллярной систем кровоснабжения (12% в бассейне пораженной артерии через 1 год и 15% через 2 года) [15]. Рандомизированных исследований, сравнивавших ангиопластику и стентирование или комбинацию этих процедур при интракраниальных стенозах, не проводили. В ряде нерандомизированных испытаний показана возможность выполнения и достаточная эффективность интракраниального стентирования при высоком риске рестеноза [10, 40]. В 2005 г. Henkes и соавторы сообщили об испытаниях техники Wingspan. Стентирование проведено 45 пациентам из 12 европейских центров, которые имели симптомный стеноз интракраниальных артерий более 50%. Успешная установка стента выполнена у 44 (98%) пациентов. Частота развития инсультов к 30-м суткам составила 4,5% (у 2 пациентов из 44), к 6-му месяцу смерть или инсульт имели место у 7,1% (у 3 пациентов из 42), а если учитывать инсульты без каких-либо причин, то у 9,5% (у 4 пациентов из 42) [10]. FDA (Food and Drug Administration — инспекция по контролю за качеством пищевых и лекарственных продуктов США) разрешило к применению стент-систему Wingspan. Позже она была одобрена в Европе. В 2007 г. консорциум четырех крупных центров опубликовал данные о группе из 78 пациентов, имевших 82 симптомных стеноза с сужением $\geq 50\%$, которых лечили с применением системы Wingspan. Успех достигнут в 98,8% случаев, а частота развития ипсилатерального инсульта или смерти к 30-м суткам составила 4,5%. В ходе краткосрочного наблюдения в 10,2% случаев имел место рестеноз стентированной артерии. Ряд авторов не видят различий между результатами стентирования и

баллонной ангиопластики при стенозах интракраниальных артерий. Так, Siddiq F. и соавторы не установили различий по заболеваемости инсультом и комбинированному показателю летальности и заболеваемости инсультом между группами ангиопластики и стентирования [37]. Таким образом, роль стент-ассистированной ангиопластики в лечении атеросклероза внутричерепных артерий остается до конца не изученной и требует оценки.

Диагностический алгоритм пациентов с сочетанием разных факторов риска ишемического инсульта, а также у пациентов с подозрением на ИИ должен включать:

- неврологический осмотр;
- компьютерную томографию (КТ) головного мозга (перфузионная КТ, спиральная КТ-ангиография) либо;
- магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга (диффузионно- и перфузионно-взвешенные режимы, МР-ангиография);
- ЭКГ;
- дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий;
- Эхо-КГ, холтеровское мониторирование ЭКГ;
- церебральную ангиографию;
- лабораторные исследования.

Современные подходы к лечению и профилактике ИИ:

1. Консервативные методы:

- статины;
- антикоагулянты;
- антиагреганты;
- нейропротекторы;
- системный тромболизис.

2. Эндоваскулярные методы:

- ангиопластика со стентированием интра- и экстракраниальных отделов МАГМ;
- селективный и суперселективный тромболизис;
- тромбэкстракция.

3. Хирургические методы:

- каротидная эндартерэктомия;
- экстра- и интракраниальный микрососудистый анастомоз (bypass).

Исследование SPARCL (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels) — это единственное мультицентровое ран-

доминированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, доказавшее эффективность статинов в профилактике повторного инсульта. Результаты SPARCL показали, что у больных, перенесших инсульт или ТИА, прием аторвастатина на 16% снижает риск повторного инсульта (со смертельным исходом и без него) [39].

Ряд проспективных контролируемых рандомизированных мультицентровых исследований (CAPRIE, MATCH, CHARISMA, PROFESS, ESPRIT, NASPEAF, EAFT, PATAF, SPAF I, II и др.) доказали терапевтическую и профилактическую эффективность антиагрегантов и антикоагулянтов. На основе результатов проведенных исследований выработаны показания для назначения антикоагулянтов:

- кардиоэмболический инсульт с высоким риском повторной эмболии (фибрилляция предсердий, искусственные клапаны сердца, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, тромбы в левом предсердии);
- лечение и профилактика тромбоза глубоких вен;
- коагулопатии;
- симптоматическая диссекция экстракраниальных артерий;
- симптомный стеноз внутренней сонной артерии;
- частые повторные ТИА.

Противопоказания для назначения антикоагулянтов включают инфаркты мозга больших размеров (более 50% территории средней мозговой артерии), неконтролируемую артериальную гипертензию, язвенную болезнь желудка, выраженную тромбоцитопению, тяжелые заболевания почек, печени.

У некоторых пациентов отмечается резистентность к проводимой антитромботической терапии. Поэтому целесообразно при назначении антиагрегантов, особенно после КАС, проводить контроль эффективности антитромботической терапии методом оптической агрегометрии (используются аппараты агрегометры), который можно считать «золотым стандартом» оценки функции тромбоцитов.

Эффективность экстра-интракраниального микрососудистого анастомоза у больных с атеросклеротическим поражением сонных артерий оценена в мультицентровом клиническом исследовании (EC/IC Bypass Study), ко-

торое не продемонстрировало преимуществ хирургического лечения перед лучшей медикаментозной терапией в профилактике инсульта.

Для предупреждения гибели жизнеспособных нейронов в зоне пенумбры назначают нейротекторы. Хотя эффективность данных препаратов дискуссионна, их использование целесообразно, особенно в первые часы инсульта, то есть в период «терапевтического окна».

Внедрение тромболитика в практику лечения инсульта началось более 10 лет назад, сначала в США, затем в странах Европы. Впервые эффективность тромболитика при инсульте была доказана в ходе многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke, rtPA Stroke Study Group). Результаты данного исследования позволили FDA одобрить системную тромболитическую терапию (ТЛТ) с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) в качестве метода лечения ИИ.

В исследовании ECASS-2 (European Cooperative Acute Stroke Study) rt-PA назначали в дозе 0,9 мг/кг массы тела в пределах 6-часового «терапевтического окна». В исследовании ATLANTIS эффективность rt-PA оценивали при назначении в срок от 3 до 5 ч с момента появления первых симптомов инсульта. Анализ результатов исследований ECASS-2 и ATLANTIS показал, что симптоматическое интрацеребральное кровоизлияние возникало соответственно в 8,8% и 7% случаев, то есть было незначительно выше, чем в исследовании NINDS (6,4%) при назначении rt-PA в пределах 3-часового «окна». Из упомянутых исследований первое оказалось наиболее успешным, в результате FDA одобрило применение rt-PA у определенной категории пациентов в течение 3 ч после начала инсульта. Препарат вводили в дозе 0,9 мг/кг массы тела (максимальная доза — 90 мг), при этом 10% дозы (0,09 мг/кг) вводили болюсно, а оставшуюся часть — внутривенно медленно в течение 60 мин в первые 3 ч от начала инсульта [27].

В 2010 г. опубликован объединенный анализ индивидуальных данных (pooled analysis)

3670 пациентов, вошедших в исследования NINDS, ECASS I–III, ATLANTIS и EPITHET, подтвердивший эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии «в окне терапевтических возможностей» 0–270 мин (то есть до 4,5 ч) от развития неврологической симптоматики при ИИ [24].

Изучению эффективности и безопасности применения стрептокиназы посвящено 3 крупных исследования — MAST-E, MAST-I и ASK. Полученные результаты оказались негативными.

Пациенты, поступившие в специализированные центры в первые 3 ч заболевания, могут быть кандидатами на проведение внутривенного тромболитика [27]. Пациенты, поступившие позднее, могут обследоваться на предмет исследования возможностей расширения «терапевтического окна» для проведения тромболитика и других методов реперфузии.

Экстренная КТ головного мозга — наиболее предпочтительный метод исследования больных в острый период инсульта. У части больных с ИИ может быть использована перфузионная КТ или МРТ и ангиография (например, при поздней госпитализации, неясном «терапевтическом окне») для решения вопроса о возможности проведения тромболитической терапии, хотя нет четких доказательств связи определенных перфузионных паттернов с большей или меньшей эффективностью тромболитика [15, 20]. Несмотря на это, большинство специалистов придают большое значение данным перфузионной КТ и данным, полученным при диффузионно- и перфузионно-взвешенных режимах МРТ. Первый режим позволяет выявить зону с необратимым повреждением мембран и гибелью клеток, второй — визуализировать и количественно оценить области нарушения регионарной перфузии, представляющие собой пенумбру. Соотношение объемов очагов при первом и втором исследованиях служило основанием для принятия решения о целесообразности попыток достижения реперфузии. Соотношение зон ядра и пенумбры (зона снижения CBV и CBF), по данным перфузионной КТ, учитывают при принятии решения о целесообразности проведения системного тромболитика.

Невзирая на доказанную эффективность, в

странах Европы тромболитическую терапию применяют лишь у 1–7% больных с ишемическим инсультом, что связано с жесткими критериями отбора больных для проведения этого метода лечения. Столь низкая частота использования тромболитической терапии объясняется рядом причин:

- жесткие сроки «терапевтического окна»;
- большое количество противопоказаний к применению ТЛТ;
- высокая частота возникающих осложнений;
- разная структура тромбов и сложность их неинвазивной диагностики;
- возникновение повторных окклюзий (по данным разных авторов, до 34%);
- недостаточное оснащение больниц;
- неправильное распределение потоков больных;
- высокая стоимость самой процедуры.

По данным разных авторов, эффективность реканализации при проведении системного тромболитика составляет от 45% до 71%.

Интраартериальный тромболитик (ИАТ) применяют реже внутривенного (ВВТ). Обычно ИАТ используют у тех пациентов, которым не провели ВВТ в течение первых 3 ч после начала инсульта (упущено «терапевтическое окно»). Некоторые инсультные центры применяют ИАТ как первичную интервенцию или как вспомогательную после системного тромболитика. Интраартериальный доступ примечателен тем, что он позволяет обеспечить высокую концентрацию тромболитика в месте локализации тромба, может сочетаться с механическими воздействиями (например, тромбэкстракция), позволяет четко контролировать восстановление проходимости артерии. Несмотря на это, значение ИАТ в лечении ишемического инсульта остается спорным из-за недостатка данных крупных рандомизированных проспективных исследований. Большинство имеющейся информации получено из описаний клинических случаев. Этот метод тестировали лишь в нескольких контролируемых исследованиях, например в PROACT-I и PROACT-II. В качестве тромболитика применяли проурокиназу, которую вводили с низкомолекулярным гепарином при тромбозах, верифицированных ангиографически. Как и

в исследовании NINDS, применение тромболитика приводило к повышению частоты развития симптоматических церебральных геморрагий. Тем не менее, лечение оказалось эффективным (оценка по модифицированной шкале Rankin), 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 настоящее время продолжается рандомизированное исследование, сравнивающее стандартное внутривенное введение rt-PA с комбинированным внутривенным и интратриартериальным введением (IMS3) [19].

Метод механической реканализации при остром ИИ можно применять как первичный, так и в комбинации с селективным тромболитиком. Данная методика снижает или полностью исключает необходимость проведения тромболитика, тем самым уменьшая риск геморрагических осложнений, позволяет расширить рамки «терапевтического окна» до 6–8 ч [28].

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 [28]. В течение последнего десятилетия для механической тромбэкстракции применяли различные устройства, различающиеся в зависимости от точки приложения силы к тромбу: проксимальный подход с аспирацией захватом сгустка или дистальный подход для устройств в виде корзинки или спирали. Примером исследования, в котором изучали такое устройство, служит MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism). Исследование MERCI оценивало устройство для удаления тромба из интратриартериальных артерий. Реканализация достигнута у 48% (68/141) пациентов

(на 21% меньше, чем при ИАТ), вследствие этого дополнительно применяли тромболитик [38]. Тем не менее, FDA одобрило устройство «Merci». Помимо тромбэкстрактора «Merci», в клинической практике широко используют Solitaire™ FR Revascularization Device, Penumbra System и др. Систему Penumbra FDA одобрили в 2007 г.

В исследование Penumbra Stroke Trial включено 125 пациентов с оценкой по NIHSS ($17,3 \pm 5,2$) балла) [26]. Полная или частичная ревазуляризация при использовании Penumbra System достигнута в 81,6% случаев [26]. Частота клинически значимых осложнений составила 3,2% [26]. Симптоматическое кровоизлияние в головной мозг наблюдали в 11,2% случаев [26]. При выписке у 57,8% пациентов отмечено улучшение на 4 балла и более по NIHSS [26]. Через 90 дней хорошие результаты ($mRS \leq 2$) получены у 25% пациентов, летальность составила 32,8% [26].

Хорошо зарекомендовал себя в качестве тромбэкстрактора интратриартериальный самораскрывающийся стент Soltaraire. Наш опыт его применения свидетельствует о достаточно простой навигации данного устройства к месту окклюзии и эффективности проведения тромбэкстракции. По данным R.G. Nogueira и соавторы, применение самораскрывающихся стентов в качестве ретриверов позволяет восстановить кровотоки у 79% пациентов с острым тромбозом интратриартериальных артерий [28].

В заключение хотелось бы отметить, что лишь четкое понимание многофакторности ишемического инсульта, патогенетических механизмов развития острой церебральной ишемии, правильно составленный диагностический алгоритм и своевременно начатая патогенетическая и симптоматическая терапия, сочетающая разные методы ревазуляризации, позволят снизить смертность и инвалидизацию и будут способствовать благоприятному прогнозу.

Список литературы

1. Верещагин Н.В. Гетерогенность инсульта в клинической практике // Академия инсульта: Альманах №1. Материалы Школы по сосудистым заболеваниям мозга. — М., 2006. — С. 4–7.
2. Виленский Б.С. Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. — СПб: Фолиант, 2002. — 397 с.
3. Драпкина О.М. Мозговой инсульт: взгляд из терапевтического окна // Consilium Medicum. — 2011. — Т. 13, № 10. — С. 119–122.
4. Ершов В.И. Острейший период ишемического инсульта: клинико-патогенетическая характеристика, прогнозирование, вопросы оптимизации нейропротективной терапии: Автореф дис. ...докт. мед. наук. — М., 2011. — 45 с.
5. Мишалов В.Г., Литвинова Н.Ю. Принципы инвазивного лечения стеноза сонной артерии: показания – методы // Серце і судини. — 2009. — № 3. — С. 25–34.
6. Скворцова В.И., Чазова И.Е., Стаховская Л.В. Вторичная профилактика инсульта. — М.: ПАГРИ, 2002.
7. Суслина З.А., Верещагин Н.В., Пирадов М.А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение // Consilium Medicum. — 2001. — Т. 3, № 5.
8. Цукурова Л.А., Бурса Ю.А. Факторы риска, первичная и вторичная профилактика острых нарушений мозгового кровообращения // РМЖ. — 2012. — № 10. — С. 494–500.
9. American Diabetes Association. ADA clinical practice recommendations // Diabetes Care. — 2004. — Vol. 27. — P. S1–S143.
10. Bose A., Hartmann M., Henkes H. et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: The wingspan study // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 1531–1537.
11. Connors J.J. 3rd, Sacks D., Furlan A.J. et al. NeuroVascular Coalition Writing Group; American Academy of Neurology; American Association of Neurological Surgeons; American Society of Interventional and Therapeutic Radiology; American Society of Neuroradiology; Congress of Neurological Surgeons; AANS/CNS Cerebrovascular Section; Society of Interventional Radiology. Training, competency, and credentialing standards for diagnostic cervicocerebral angiography, carotid stenting, and cerebrovascular intervention: a joint statement from the American Academy of Neurology, American Association of Neurological Surgeons, American Society of Interventional and Therapeutic Radiology, American Society of Neuroradiology, Congress of Neurological Surgeons, AANS/CNS Cerebrovascular Section, and Society of Interventional Radiology // Radiology. — 2005. — Vol. 234. — P. 26–34.
12. Djousse L., Ellison R.C., Beiser A. et al. Alcohol consumption and risk of ischemic stroke: the Framingham study // Stroke. — 2002. — Vol. 33. — P. 907–912.
13. Endarterectomy vs. Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis (EVA-3S) Trial // Cerebrovasc. Dis. — 2004. — Vol. 18. — P. 62–65.
14. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis // JAMA. — 1995. — Vol. 273. — P. 1421–1428.
15. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008: Режим доступа: <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
16. Hillbom M., Numminen H., Juvela S. Recent heavy drinking of alcohol and embolic stroke // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 2307–2312.
17. Hobson R.W. 2nd, Howard V.J., Roubin G.S. et al. CREST Investigators. Carotid artery stenting is associated with increased complications in octogenarians: 30 day stroke and death rates in the CREST lead (in phase) // J. Vasc. Surg. — 2004. — Vol. 40. — P. 1106–1111.
18. Hu F.B., Stampfer M.J., Colditz G.A. et al. Physical activity and risk of stroke in women // JAMA. — 2000. — Vol. 283. — P. 2961–2967.
19. IMS investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 2127–2135.
20. Kane I., Carpenter T., Chappell F. et al. Comparison of 10 different magnetic resonance perfusion imaging processing methods in acute ischemic stroke: Effect on lesion size, proportion of patients with diffusion/perfusion mismatch, clinical scores, and radiologic outcomes // Stroke. — 2007. — Vol. 38. — P. 3158–3164.
21. Katz S.G., Kohl R.D. Does the choice of material influence early morbidity in patients undergoing carotid patch angioplasty? // Surgery. — 1996. — Vol. 119. — P. 297–301.
22. Kohrt W.M., Kirwan J.P., Staten M.A. et al. Insulin resistance in aging is related to abdominal obesity // Diabetes. — 1993. — Vol. 42. — P. 273–281.
23. Lee I.M., Hennekens C.Y., Berger K. et al. Exercise and risk of stroke in mail physicians // Stroke. — 1999. — Vol. 30. — P. 1–6.
24. Lees K.R. et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials // Lancet. — 2010. — Vol. 375. — P. 1695–703.
25. Mas J.L., Chatellier G., Beyssen B. et al., EVA-3S Investigators. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis // N. Engl. J. Med. — 2006. — Vol. 355. — P. 1660–1671.
26. McDougall C., Clark W., Mayer T. et al. The Penumbra Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in acute ischemic stroke // Proceedings of the International Stroke Conference, New Orleans. February 20–22, 2008.
27. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasmino-

- gen activator for acute ischemic stroke // *New Engl J Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 1581–1587.
28. Nogueira R.G., Schwamm L.H., Hirsch J.A. Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* — 2009. — Vol. 30. — P. 649–661.
29. Petty G.W., Broun R.D., Whisnant J.P. et al. Survival and recurrence after first cerebral infarction: a populationbased study in Rochester, Minnesota, 1975 through 1989 // *Neurology.* — 1998. — Vol. 50. — P. 208–216.
30. Ringleb P.A., Kunze A., Allenberg J.R. et al. Steering Committee of the SPACE Study. The Stent - Supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid Artery vs. Endarterectomy Trial // *Cerebrovasc. Dis.* — 2004. — Vol. 18. — P. 66–68.
31. Rosenfield K.M.; SCAI/SVMB/SVS Writing Committee. Clinical competence statement on carotid stenting: training and credentialing for carotid stenting – multispecialty consensus recommendations // *J. Vasc. Surg.* — 2005. — Vol. 41. — P. 160–168.
32. Rothwell P.M., Eliasziw M., Gutnikov S.A. et al. Carotid Endarterectomy Trialists Collaboration. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery // *Lancet.* — 2004. — 363. — P. 915–924.
33. Rothwell P.M., Howard S.C., Spence J.D. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease // *Stroke.* — 2003. — Vol. 34. — P. 2583–2592.
34. Sacco R.L., Adams R., Albers G. et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack // *Stroke.* — 2006. — Vol. 37. — P. 577–617.
35. SAPHIRE Investigators (Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy). Protected Carotid-Artery Stenting versus Endarterectomy in High-Risk Patients // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 351. — P. 1493–1501.
36. Shinton R., Beevers G. Metaanalysis of relation between cigarette smoking and stroke // *BMJ.* — 1989. — Vol. 298. — P. 789–794.
37. Siddiq F., Vazquez G., Suri M.F. et al. Comparison of Primary Angioplasty and Stent Placement for Treating Symptomatic Intracranial Atherosclerotic Disease: A Multicenter Study // *Stroke.* — 2008. — Vol. 39. — P. 2505–2510.
38. Smith W.S., Sung G., Starkman S. et al. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the merci trial // *Stroke.* — 2005. — Vol. 36. — P. 1432–1438.
39. The SPARCL Investigators. Design and baseline characteristics of the stroke prevention by aggressive reduction in cholesterol levels (SPARCL) // *Cerebrovasc. Dis.* — 2003. — Vol. 16. — P. 389–395.
40. SSYLVIA Study investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions In The Vertebral Or Intracranial Arteries (SSYLVIA): Study results // *Stroke.* — 2004. — Vol. 35. — P. 1388–1392.