



УДК 616-005.6

DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-3-188-198

ЭНДОВАСКУЛЯРНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА

Д.У. Малаев¹, Н.И. Грачев², Д.А. Редкин¹

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, 130, Новосибирск, Российская Федерация, 630087; ² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1», ул. Алеутская, 57, Владивосток, Российская Федерация, 690091

Основные положения

• Механическая тромбэкстракция – «золотой стандарт» лечения пациентов с окклюзией крупных церебральных артерий. Значительный вклад в развитие и внедрение в клиническую практику механической тромбэкстракции внесли пять рандомизированных исследований, проведенных в 2015 г. Исследования DAWN и DEFUSE 3 открыли новое понимание патофизиологии ишемического инсульта и расширения терапевтического окна.

Резюме

Инсульт – одна из главных причин смертности и инвалидизации населения во всем мире. Общая стратегия терапевтических мер при ишемическом инсульте направлена на восстановление кровотока в ишемизированные отделы головного мозга. С 1996 г. внутривенная тромболитическая терапия была первой линией лечения больных ишемическим инсультом. Однако с 2015 г. на основании результатов пяти рандомизированных исследований «золотым стандартом» лечения пациентов с окклюзией крупных церебральных артерий стала эндоваскулярная механическая тромбэкстракция. Исследования DAWN и DEFUSE 3 способствовали новому пониманию патофизиологии ишемического инсульта со сменой парадигмы «время – мозг» на «коллатерали – мозг». В данной статье проанализированы этапы развития эндоваскулярных устройств, современные техники механической тромбэкстракции, а также возможные направления дальнейшего исследования эндоваскулярных методов лечения ишемического инсульта.

Ключевые слова Ишемический инсульт • Механическая тромбэкстракция • Стент-ретриверы

Поступила в редакцию: 17.04.2022; поступила после доработки: 13.05.2022; принята к печати: 03.06.2022

ENDOVASCULAR TREATMENTS FOR ISCHEMIC STROKE

D.U. Malaev¹, N.I. Grachev², D.A. Redkin¹

¹ State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, 130, St. Nemirovich-Danchenko, Novosibirsk, Russian Federation, 630087; ² State Budgetary Healthcare Institution “Primorsk Regional Clinical Hospital № 1”, 57, Aleutskaya St., Vladivostok, Russian Federation, 690091

Highlights

• Mechanical thrombectomy is the “gold standard” treatment of patients with large-vessel occlusions. Five randomized trials conducted in 2015 made a significant contribution to the development and introduction of mechanical thrombectomy into clinical practice. The DAWN and DEFUSE-3 trials have provided new insights into the pathophysiology of ischemic stroke and ensured the advancement in the therapeutic field.

Abstract

Stroke is one of the leading causes of death and disability worldwide. The general strategy for the treatment of ischemic stroke is aimed at restoring blood flow to the ischemic regions of the brain. Intravenous thrombolysis has been the treatment for acute ischemic stroke since 1996. However, since 2015, as a result of 5 randomized trials, endovascular mechanical thrombectomy has become the gold standard for the treatment of patients with large cerebral artery occlusion. The DAWN

Для корреспонденции: Дастан Урматович Малаев, dastan.kgma@gmail.com; адрес: ул. Немировича-Данченко, 130, Новосибирск, Россия, 630087

Corresponding author: Dastan U. Malaev, dastan.kgma@gmail.com; address: 57, Aleutskaya St., Vladivostok, Russia, 690091

and DEFUSE 3 trials have provided new insights into the pathophysiology of ischemic stroke, shifting the paradigm from “time = brain” to “collaterals = brain”. In this article, the authors will consider development of endovascular devices, modern mechanical thrombectomy techniques, and directions for further research of endovascular treatment for ischemic stroke.

Keywords

Ischemic stroke • Mechanical thrombectomy • Stent-retrievers

Received: 17.04.2022; received in revised form: 13.05.2022; accepted: 03.06.2022

Список сокращений

ВТТ – внутривенная тромболитическая терапия

ДИ – доверительный интервал
ОШ – отношение шансов

Введение

Инсульт занимает второе место среди причин смертности в мире, уступая ишемической болезни сердца. Ежегодно инсульт переносят около 33 млн человек, из них около 2,8 млн умирают [1]. Общая стратегия терапевтических мер при ишемическом инсульте направлена на восстановление кровотока в окклюзированные артерии головного мозга.

Патогенетическое лечение ишемического инсульта начало развиваться с середины 1990-х гг. Первым доказанным и эффективным методом лечения острого ишемического инсульта была внутривенная тромболитическая терапия (ВТТ) тканевым активатором плазминогена [2, 3]. Однако значительная часть пациентов с острым ишемическим инсультом, прибывавшая в больницы за рамками терапевтического окна, а также низкая эффективность при окклюзии крупных церебральных артерий и большое количество противопоказаний способствовали развитию эндоваскулярных направлений лечения ишемического инсульта.

Первым эндоваскулярным методом лечения был селективный интраартериальный тромболизис, при котором введение фибринолитика осуществляли непосредственно в окклюзированную артерию [4, 5]. Интраартериальный тромболизис имеет несколько теоретических преимуществ над ВТТ. Например, с помощью эндоваскулярных катетеров фибринолитический агент может быть доставлен и введен непосредственно в тромб. Это позволяет меньшей дозе фибринолитического агента достичь более высокой, чем при системном введении, локальной концентрации и провести более полную реканализацию с меньшими суммарными дозами фибринолитика, что теоретически снижает частоту осложнений от системного воздействия препарата, в том числе внутричерепного кровоизлияния. Доказательная база интраартериального тромболизиса основана на результатах исследований PROACT [4], PROACT II [6] и MELT [5], в которых показана высокая частота реканализации в группе интраартериального тром-

болизиса по сравнению с плацебо (гепарин и физраствор). Однако также в данной группе выявлена более высокая частота симптомных геморрагических трансформаций; смертность в исследуемых группах не отличалась. Методика не получила дальнейшего развития, и на сегодняшний день интраартериальное введение тромболитика применяют off-label.

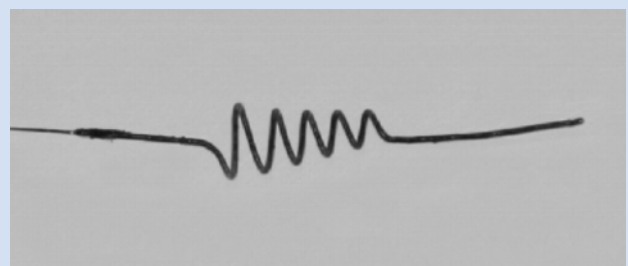
В статье представлен обзор эндоваскулярных устройств, современных техник механической тромбэкстракции, а также описаны возможные направления развития эндоваскулярных методов лечения ишемического инсульта.

Эволюция механической тромбэкстракции

Эндоваскулярная механическая тромбэкстракция имеет несколько преимуществ по сравнению с тромболитическими средствами, в том числе обладает более высокой частотой реканализации окклюзий крупных артерий, меньшим риском тромболитического кровоизлияния и более длительным терапевтическим окном.

Устройство для механической тромбэкстракции первого поколения

Первым утвержденным FDA устройством для механической тромбэкстракции при остром ишемическом инсульте был ретривер MERCI (Concentric Medical Inc., США) – разработанный в форме штопора и состоящий из гибкой нитиноловой проволоки с пятью спиральными петлями (рисунок).



Первый одобренный FDA ретривер MERCI
The first FDA-approved MERCI retriever

Тромбэкстракцию проводили так же, как и современную классическую стент-ретриверную тромбэкстракцию: раздутие баллонного гайд-катетера проксимальнее окклюзии, проведение ретривера в тело тромба и удаление ретривера вместе с тромбом в просвет катетера под активной аспирацией из последней.

MERCI было многоцентровым проспективным когортным исследованием по изучению безопасности и эффективности ретривера MERCI в сравнении с контрольной группой (гепарин и физраствор) исследования PROACT II в качестве исторического контроля [6]. В MERCI включали пациентов с противопоказанием к ВТТ в течение 8 ч от начала симптомов. Средняя продолжительность процедуры составила 2,1 ч [7]. Частота реканализации (TIMI 2–3) была значительно выше, чем в контрольной группе PROACT II (46 против 18% соответственно, $p < 0,0001$), но ниже, чем в группе интраартериального тромболизиса в PROACT II [6]. Общий показатель достижения больными хорошего неврологического результата (оценка по шкале mRS ≤ 2 баллов) в течение 90 дней был сопоставим с показателем контрольной группы (гепарин и физраствор) (23 против 25% соответственно, $p > 0,999$). Однако в отличие от предыдущих исследований частота смертности была выше (44%). Хороший неврологический результат (46 против 10%, $p < 0,0001$) и низкая частота смертности (32% против 54%, $p = 0,01$) чаще зарегистрированы у пациентов с успешной реканализацией по сравнению с безуспешной [7].

По результатам исследования Multi-MERCI Trial [8] также не удалось доказать преимущество ретривера MERCI в сравнении с тромболитической терапией.

Тромбоаспирация

Penumbra стала первой системой для удаления тромба из просвета сосуда путем механической аспирации. В 2009 г. проведено пилотное исследование Penumbra Pivotal Stroke System Trial [9], включавшее 125 пациентов с противопоказанием к ВТТ или безуспешной ВТТ в течение 8 часов от начала симптомов. Успешная реваскуляризация (TIMI 2–3) достигнута у 82% больных. Хороший неврологический результат (mRS ≤ 2) отмечен у 25% пациентов. Однако, несмотря на высокий процент успешной реканализации (82%) по сравнению с предыдущими исследованиями (Multi-Merci [8] – 55%, PROACT II [6] – 66%), хороший неврологический результат был сопоставим или даже ниже (Multi-Merci – 36%, PROACT II – 40%), чем в проведенных ранее работах [9].

Устройства для механической тромбэкстракции нового поколения: стент-ретриверы

Первые эндоваскулярные устройства для ле-

чения ишемического инсульта способствовали лучшему пониманию патофизиологии инсульта и совершенствованию технологии. В дальнейшем внедрены многочисленные устройства различных форм и размеров, физических свойств, используемые при разных методах реваскуляризации.

Концентрический ретривер MERCI и аспирационная система Penumbra зачастую демонстрировали низкую частоту реканализации в рутинной клинической практике. Ригидность этих устройств сказывалась на удобстве доставки, что вызывало обеспокоенность с точки зрения безопасности. Тем не менее в течение некоторого времени указанные системы оставались основными методами при остром ишемическом инсульте.

В качестве эндоваскулярной реваскуляризации при остром ишемическом инсульте также пытались использовать баллонную ангиопластику со стентированием и без стентирования – по аналогии с эндоваскулярной реваскуляризацией при инфаркте миокарда. Первоначально при реваскуляризации применяли баллонмонтируемые стенты. Недостатком таких стентов были выбор размера стента при отсутствии адекватной оценки диаметра сосуда, а также возможные риски диссекции или разрыва в результате баллонной дилатации. Кроме того, недостаточная доставляемость и толкабельность в извитых церебральных артериях делали стенты менее эффективными.

Следующим этапом стало внедрение самораскрывающихся стентов. Такие стенты изначально использовали для лечения церебральных аневризм и интракраниальных стенозов. В исследовании SARIS [10] (2009 г., $n = 20$) оценены безопасность и эффективность самораскрывающихся стентов Wingspan (Boston Scientific, США) и Enterprise (Cordis, США) у пациентов с ишемическим инсультом в острейшем периоде. Успешная реканализация достигнута у всех больных, хороший неврологический результат (mRS 0–3) – у 60%. Однако методика не получила широкого распространения из-за риска тромбоза, рестеноза стентов, а также необходимости двойной дезагрегантной терапии, что ограничивало ее применение в острейшем периоде ишемического инсульта.

С применением стент-ретриверов удалось использовать преимущество стентовых технологий, включая быструю доставку и быстрое восстановление кровотока, и избежать недостатков от армирования сосуда. Стент-ретриверы изготавливают из сплава никель-титана (нитинол), основным свойством которого является сверхэластичность. Сверхэластичность нитинола возможна благодаря фазовым преобразованиям, которые происходят в кристаллической структуре, вызванной напряжением, что позволяет материалу менять форму во время напряжения и восстанавливать ее при снятии

напряжения [11]. Кроме того, такая фазовая трансформация может быть термически индуцирована, что известно как эффект памяти формы [11]. Указанные свойства позволяют стент-ретриверам проходить через небольшой микрокатетер и при этом раскрываться до первоначальной формы, которая во много раз больше по диаметру, чем система доставки.

В совокупности указанные свойства формируют оптимальную систему для безопасной и эффективной тромбэкстракции. При классической тромбэкстракции с помощью стент-ретривера микрокатетер с микропроводником сначала заводят за область окклюзии. Удаляют микропроводник, и через микрокатетер стент-ретривер доставляют в тромб. Благодаря термическому воздействию стент-ретривер пытается вернуть первоначальную форму и по мере расширения все больше прорезывает и захватывает тромб. Большинство производителей рекомендуют подождать 3–5 минут для полного расправления стент-ретривера. Затем под активной аспирацией тромб, фиксированный к стент-ретриверу, удаляют из просвета сосуда.

Solitaire FR (ev3, США) был первым одобренным FDA и наиболее изученным стент-ретривером. Мультицентровое проспективное исследование Solitaire FR With the Intention For Thrombectomy (SWIFT) ($n = 113$) включало оценку безопасности и эффективности новой платформы по сравнению с ретривером MERCI [12]. Согласно полученным результатам, Solitaire FR лидировал в сравнении с ретривером MERCI по частоте успешной реканализации (TIMI 2–3) (83 против 48%, $p = 0,0002$), достижения хорошего неврологического статуса ($mRS \leq 2$) (58 против 33%, $p = 0,02$), а также частоте смертности (17 против 38% соответственно, $p = 0,02$) [12].

Авторы исследования Thrombectomy Revascularization of Large Vessel Occlusions in Acute Ischemic Stroke (TREVO2) [13] сравнили применение стент-ретривера TREVO (Concentric Medical Inc., США) и ретривера MERCI у пациентов с острым ишемическим инсультом в течение 8 ч от начала симптомов. Успешная ревазуляризация (TIMI 2–3) чаще отмечена в группе TREVO (86 против 60%; отношение шансов (ОШ) 4,22, 95% доверительный интервал (ДИ) 1×92 – 9×69 , $p < 0,0001$). Частота процедурных осложнений между группами не различалась (15 против 23% соответственно, $p = 0,1826$).

Таким образом, исследования SWIFT и TREVO2 показали высокую частоту успешной ревазуляризации и лучшие функциональные результаты. В 2012 г. FDA одобрило оба устройства (Solitaire FR, Trevo) для механической тромбэкстракции при остром ишемическом инсульте. Однако дальнейшие работы – IMS III [14], SYNTHESIS [15] и MR RESCUE [16] – не смогли подтвердить ожидаемое преимущество эндоваскулярной техники по сравнению со стандартной БТТ.

Ключевые исследования механической тромбэкстракции

В 2015 г. сразу пять рандомизированных исследований (MR CLEAN [17], ESCAPE [18], SWIFT PRIME [19], EXTEND-IA [20] и REVASCAT [21]) продемонстрировали преимущество механической тромбэкстракции над стандартной БТТ у больных острым ишемическим инсультом.

MR CLEAN [17] – многоцентровое рандомизированное исследование интраартериальных методов лечения острого ишемического инсульта в сравнении со стандартной БТТ. Под интраартериальными понимали все существующие на тот момент методики (интраартериальный тромболизис с использованием урокиназы, ретривер MERCI, аспирационная система Penumbra, ультразвуковая фрагментация тромба и стент-ретриверы). Однако, несмотря на заявленное обилие способов интраартериального лечения, большинству пациентов (81,5%, 190/233) выполнена стент-ретриверная тромбэкстракция. В исследование вошли 500 лиц с острым ишемическим инсультом в течение 6 ч от начала симптомов. В результате 90-дневного контроля определено существенное преимущество в достижении хорошего неврологического результата ($mRS 0–2$) в группе эндоваскулярного лечения (32,6 против 19,1%; ОШ 2,05, 95% ДИ 1,36–3,09), но без разницы в смертности или симптоматической геморрагической трансформации.

В исследовании ESCAPE [18] ($n = 316$) сравнивали эндоваскулярный метод со стандартной терапией пациентов с острым ишемическим инсультом и показателем по шкале NIHSS > 5 . В исследовании было разрешено использовать все эндоваскулярные методы, однако основное внимание уделено стент-ретриверной тромбэкстракции. Особенностью работы была возможность включать больных до 12 ч от начала возникновения симптомов. Результаты исследования подтвердили предыдущие данные (MR CLEAN): преимущество в частоте хорошей неврологической функции ($mRS 0–2$) (53 против 29%, $p < 0,001$) и уровне смертности (10 против 19% соответственно, $p = 0,04$) зарегистрировано в группе эндоваскулярного вмешательства. Частота геморрагической трансформации в группах не отличалась (3,6 против 2,7% соответственно, $p = 0,75$).

Авторы исследования SWIFT PRIME [19] анализировали результаты имплантации стент-ретривера Solitaire и БТТ в сравнении с только БТТ у пациентов с умеренным/тяжелым инсультом ($NIHSS \geq 8$) и окклюзией крупных церебральных артерий в течение 6 ч от начала симптомов ($n = 196$). Показано преимущество стент-ретриверной тромбэкстракции в сочетании с БТТ по сравнению с только БТТ. Лучший трехмесячный неврологический результат ($mRS 0–2$) зарегистрирован в группе эндоваскулярной методики (60 против 35%, $p < 0,001$),

без значимой разницы по частоте смертности и геморрагической трансформации.

В исследовании EXTEND-IA [20] приняли участие 14 центров Австралии и Новой Зеландии. Как и в исследовании SWIFT PRIME, целью была оценка эффективности и безопасности механической тромбэкстракции при помощи стент-ретривера Solitaire в сочетании с ВТТ против только ВТТ. Особенностью исследования стало обязательное использование перфузионной томографии головного мозга в послеоперационном этапе как части первичной конечной точки. Из-за эффективности тестируемой методики исследование прекращено после набора 70 пациентов. Частота реперфузии спустя сутки от начала лечения была значительно выше в группе эндоваскулярной методики (100 против 37%, $p < 0,001$). Аналогично улучшение неврологической функции и достижение функциональной независимости чаще достигнуты в группе механической тромбэкстракции (71 против 40%, $p = 0,01$). Различий в смертности и геморрагической трансформации не отмечено.

Из-за опубликованных результатов приведенных выше четырех исследований, исследование REVASCAT [21] также остановлено на этапе набора. Набор пациентов проходил в четырех центрах Каталонии (Испания). Всего в исследование успели включить 206 пациентов с острым ишемическим инсультом и NIHSS >6 . Целью исследования была проверка гипотезы superiority механической тромбэкстракции с использованием стент-ретривера Solitaire (с или без ВТТ) по сравнению со стандартной терапией (с или без ВТТ). В дополнение к результатам вышеперечисленных исследований в группе механической тромбэкстракции частота восстановления неврологической функции (mRS 0–2) была также выше, чем при стандартной терапии (43,7 против 28,2%; ОШ 2,1, 95% ДИ, 1,1–4,0).

Метаанализ HERMES, включавший пять вышеприведенных исследований [22], опубликован в феврале 2016 г. Сводный анализ данных 1 287 больных (634 группы механической тромбэкстракции и 653 контрольной группы) показал, что эндоваскулярная методика способствует статистически значимо большему снижению частоты неврологической дисфункции через 90 дней по сравнению с контрольной группой (стандартная терапия с или без ВТТ) (ОШ 2,49, 95% ДИ 1,76–3,53). По смертности и геморрагической трансформации разницы между группами не отмечено. Также исследователи установили связь между задержкой времени и результатом лечения: вероятность функциональной независимости (mRS 0–2) выявлена у 64% пациентов с реперфузией в течение 3 ч по сравнению с 46% больных с реваскуляризацией в течение 8 ч ($p < 0,05$).

За последние несколько лет отмечено смещение парадигмы «время – мозг» на «коллатерали – мозг» [23].

Как показывают исследования [24], объем пенумбры в значительной степени зависит от развития коллатералей. Большинство ранних исследований ограничены терапевтическим окном в 6 часов как границей эффективности механической тромбэкстракции. Однако в более поздних исследованиях авторы придерживаются более физиологичного подхода, согласно которому показанием к операции также служит оценка отношения зоны пенумбры к зоне инфаркта по данным перфузионной томографии [24].

Благодаря использованию усовершенствованных устройств визуализации, результаты двух исследований, DAWN [25] и DEFUSE 3 [26], опубликованных 2018 г., показали преимущества механической тромбэкстракции за пределами терапевтического окна (6 часов). В исследование DAWN [25] включены пациенты с окклюзией внутренней сонной артерии или M1-, M2-сегментов средней мозговой артерии в интервале 6–24 ч от начала симптомов, которые имели несоответствие между тяжестью клинической картины и объемом инфаркта. Критериями несоответствия были: 1) возраст >80 лет, NIHSS ≥ 10 и объем инфаркта <21 мл; 2) возраст <80 лет, NIHSS >10 и объем инфаркта <31 мл; 3) возраст <80 лет, NIHSS >20 и объем инфаркта 31–51 мл. Объем инфаркта оценивали с помощью диффузионно-взвешенной МРТ или КТ-перфузии с использованием автоматического программного обеспечения RAPID. По результатам исследования, частота функциональной независимости (mRS 0–2) при 90-дневном периоде наблюдения была значимо выше в группе механической тромбэкстракции (49 против 13%, скорректированная разница – 33; 95% ДИ 24–44). Частота геморрагических осложнений и смертности в группах не различалась.

Исследование DEFUSE 3 [26] имело менее строгие критерии визуализации – в него вошли пациенты с окклюзией внутренней сонной артерии или средней мозговой артерии, объемом инфаркта <70 мл и отношением зоны пенумбры к зоне инфаркта $>1,8$. Так, пациенты в группе механической тромбэкстракции имели более благоприятный прогноз через 3 мес. после тромбэкстракции, чем лица, получившие стандартную терапию острым ишемическим инсультом. В группе механической тромбэкстракции смертность составила 14%, в группе стандартной терапии – 26% ($p = 0,05$).

Тем не менее время до сих пор остается определяющим фактором результата механической тромбэкстракции, при этом часть пациентов с развитыми коллатералами могут выдержать ишемию дольше, чем другие. В последних международных рекомендациях по введению больных острым ишемическим инсультом АНА/ASA [27] и ESO [28], показания к применению механической тромбэкстракции вне терапевтического окна (6 ч) расширены до 16–24 ч – при наличии критериев согласно исследованиям DAWN и DEFUSE.

Техники тромбэкстракции

Современные методы тромбэкстракции можно разделить на три основные группы: 1) стент-ретриверная тромбэкстракция, 2) аспирационная методика и 3) комбинированные методы.

Стент-ретриверная тромбэкстракция является наиболее распространенным методом эндоваскулярного лечения острого ишемического инсульта. Все исследования 2015 г. с положительными результатами проведены с использованием именно этой техники [17–21]. Основной принцип стент-ретриверной тромбэкстракции заключается в доставке устройства в тело тромба через микрокатетер, раскрытии стент-ретривера и удалении фиксированного тромба из просвета сосуда под активной аспирацией.

Аспирационная методика – относительно простая техника, которая подразумевает доставку аспирационного катетера с максимально возможным диаметром к проксимальной части тромба и удаление путем всасывания тромба при помощи шприцов VacLock или вакуумного насоса. На сегодняшний день доступны большие аспирационные катетеры с чрезвычайно сложной конструкцией, которые обеспечивают безопасную навигацию в церебральных артериях [29, 30]. Последние рандомизированные исследования по сравнению аспирационной техники со стент-ретриверной тромбэкстракцией показали сопоставимые результаты как по частоте реканализации [31], так и восстановления неврологической дисфункции [32]. Основными преимуществами аспирационной техники служат относительная простота процедуры, снижение затрат и быстрота реканализации.

При установке стент-ретривера в тело тромба доступно множество вариантов извлечения устройства, включая комбинированные методики с использованием аспирационного катетера. Техника Solumbra [33] стала одним из первых комбинированных способов, название которого произошло от наименований стент-ретривера Solitaire и аспирационной системы Penumbra. При Solumbra после раскрытия стент-ретривера аспирационный катетер проводят к проксимальному краю тромба, а затем под активной аспирацией стент-ретривер полностью заводят в катетер. К недостатком такой техники относят высокий риск дистальной эмболии в результате заведения стент-ретривера в аспирационный катетер. Альтернативная методика – Aspiration-Retriever Technique for Stroke (ARTS) [34] – подразумевает проведение аспирационного катетера в тело тромба до возникновения сопротивления, что, таким образом, сжимает тромб между аспирационным катетером и стент-ретривером. Затем всю систему удаляют под продолжающейся аспирацией. Другой ключевой особенностью метода являются использование баллонного гайд-катетера для перекрытия кровотока и удаление микрокатетера после

установки стент-ретривера для увеличения просвета и, соответственно, аспирационной мощности [35].

В технике SAVE стент-ретривер развертывают немного за тромбом с помощью только проксимального 1/3 стент-ретривера [36]. Затем аспирационный катетер продвигают к проксимальной части тромба и начинают аспирацию. На следующем этапе стент-ретривер слегка подтягивают назад, в то время как аспирационный катетер медленно продвигается до достижения клина положения. Затем всю систему медленно удаляют в проводниковый катетер.

Направления дальнейших исследований

Механическая тромбэкстракция значительно улучшила прогноз пациентов с острым ишемическим инсультом, и в настоящее время широко используется во всем мире [37]. Однако только 46% пациентов, которым проведена механическая тромбэкстракция, достигли функциональной независимости в течение 90 дней, из них около 15% умерли [37]. Для дальнейшего улучшения результатов лечения больных острым ишемическим инсультом, вероятно, необходимы вспомогательные нейропротективные стратегии.

Терапевтическая гипотермия – один из обнадёживающих методов нейропротекции [38]. Эффект гипотермии является мультимеханистическим: воздействует на огромный каскад метаболических и молекулярных механизмов гибели клеток, включая подавление свободного радикального производства, ограничение воспалительных медиаторов, модифицирование индукционного притока кальция, опосредованного ишемией, и уменьшение разрыва гематоэнцефалического барьера [38, 39]. С появлением эндоваскулярных технологий стало возможным использование терапевтической гипотермии непосредственно в зоне ишемии перед и/или после механической тромбэкстракции. Результаты небольших пилотных исследований [40–42] по изучению сочетанного применения селективной гипотермии и механической тромбэкстракции показали возможность безопасного использования охлажденного 0,9% физраствора у пациентов с острым ишемическим инсультом. Метод подразумевает введение охлажденного физраствора через микрокатетер дистальнее тромба, затем повторное введения охлажденного раствора после тромбэкстракции. Процедура приводит к задержке вмешательства [42]. Однако методика селективной гипотермии при остром ишемическом инсульте пока находится на стадии изучения – требуются крупные исследования для подтверждения эффективности и безопасности метода.

Необходимо отметить значительный потенциал мультимодальной инсультной терапии, а именно сочетание тромбэкстракции с другими местными методами лечения, которые могут способствовать улучшению клинического результата. Внутриаартериальные препараты, уже используемые в нейроинтервенционной

хирургии, могут иметь нейропротективные свойства и потенциально уменьшать дальнейшее повреждение головного мозга [43]. Недавно завершено первое рандомизированное клиническое исследование по изучению сочетанного использования нейропротекторов и механической тромбэкстракции [44]. Более тысячи пациентов получали плацебо или неринетид до механической тромбэкстракции. Несмотря на то что исследование не достигло основной конечной точки, а именно хорошего функционального восстановления через 90 дней, анализ подгрупп показал пользу у больных, которые получили неринетид без внутривенного тромболиза, что свидетельствует о взаимодействии неринетида и алтеплазы, при котором плазмин расщепляет аминокислотные последовательности неринетида. Возможно, использование неринетида в сочетании с механической тромбэкстракцией и без ВТТ покажет лучшие результаты. Также за последние десятилетия многочисленные нейропротек-

торы продемонстрировали многообещающие результаты в доклинических исследованиях. Однако клинический результат таких препаратов, как цитиколин [45], церебролизин [46] и блокаторы кальциевых каналов [47], не подтвержден. С развитием эндоваскулярных технологий лечения инсульта и появлением возможности селективной доставки препаратов прямо в ишемизированную ткань открывается значительная область для дальнейших исследований в данном направлении.

Конфликт интересов

Д.У. Малаев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.И. Грачев заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.А. Редькин заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Малаев Дастан Урматович, врач по рентгенэндovasкулярным диагностике и лечению государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6032-788X

Грачев Никита Игоревич, кандидат медицинских наук врач по рентгенэндovasкулярным диагностике и лечению государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Приморская краевая клиническая больница № 1», Владивосток, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6100-3625

Редькин Дмитрий Анатольевич, врач по рентгенэндovasкулярным диагностике и лечению государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-7796-8405

Author Information Form

Malaev Dastan U., Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment at the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6032-788X

Grachev Nikita I., PhD, Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment at the State Budgetary Healthcare Institution “Primorsk Regional Clinical Hospital № 1”, Vladivostok, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6100-3625

Redkin Dmitry A., Specialist in Endovascular Diagnostics and Treatment at the State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region “State Novosibirsk Regional Clinical Hospital”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-7796-8405

Вклад авторов в статью

МДУ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГНИ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РДА – интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

MDU – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

GNI – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

RDA – data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A., Moran A.E., Sacco R.L., Anderson L., Truelsen T., O'Donnell M., Venketasubramanian N., Barker-Collo S., Lawes C.M., Wang W., Shinohara Y., Witt E., Ezzati M., Naghavi M., Murray C.; Global Burden of Diseases, Injuries, and

Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4.

2. Paciaroni M., Balucani C., Agnelli G., Caso V., Silvestrelli G.,

Grotta J.C., Demchuk A.M., Sohn S.I., Orlandi G., Leys D. et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid Artery Occlusion: the ICARO study. *Stroke*. 2012;43(1):125-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.630624.

3. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.

4. G. J. Del Zoppo, R. T. Higashida, A. J. Furlan, M. S. Pessin, H. A. Rowley, and M. Gent, PROACT: A phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29(1):4-11. doi: 10.1161/01.str.29.1.4.

5. Ogawa A., Mori E., Minematsu K., Taki W., Takahashi A., Nemoto S., Miyamoto S., Sasaki M., Inoue T.; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38(10):2633-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488551.

6. Tirschwell D. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA*. 2000;283(16):2103; author reply 2103-4. Comment on: Furlan A., Higashida R., Wechsler L., Gent M., Rowley H., Kase C., Pessin M., Ahuja A., Callahan F., Clark W.M., Silver F., Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282(21):2003-11. doi: 10.1001/jama.282.21.2003

7. Smith W.S., Sung G., Starkman S., Saver J.L., Kidwell C.S., Gobin Y.P., Lutsep H.L., Nesbit G.M., Grobelny T., Rymer M.M., Silverman I.E., Higashida R.T., Budzik R.F., Marks M.P.; MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1432-8. doi: 10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d.

8. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP; Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115.

9. 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;40(8):2761-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.544957.

10. Levy E.I., Siddiqui A.H., Crumlish A., Snyder K.V., Hauck E.F., Fiorella D.J., Hopkins L.N., Mocco J. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke). *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3552-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561274.

11. Kühn A.L., Vardar Z., Kraitem A., King R.M., Anagnostakou V., Puri A.S., Gounis M.J. Biomechanics and hemodynamics of stent-retrievers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(12):2350-2365. doi: 10.1177/0271678X20916002.

12. Saver J.L., Jahan R., Levy E.I., Jovin T.G., Baxter B., Nogueira R.G., Clark W., Budzik R., Zaidat O.O.; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.

13. Nogueira R.G., Lutsep H.L., Gupta R., Jovin T.G., Albers G.W., Walker G.A., Liebeskind D.S., Smith W.S.; TREVO2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9.

14. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M., Yeatts S.D., Khatri P., Hill M.D., Jauch E.C., Jovin T.G., Yan B., Silver F.L. et al.; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.

15. Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M., Sgoifo A., Ponzio M., Sterzi R., Boccardi E.; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-13. doi: 10.1056/NEJMoa1213701

16. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J., Alger J.R., Nenov V., Ajani Z., Feng L., Meyer B.C., Olson S., Schwamm L.H., Yoo A.J., Marshall R.S., Meyers P.M., Yavagal D.R., Wintermark M., Guzy J., Starkman S., Saver J.L.; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-23. doi: 10.1056/NEJMoa1212793.

17. 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., Nederkoorn P.J., Wermer M.J., van Walderveen M.A. et al.; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.

18. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J., Roy D., Jovin T.G., Willinsky R.A., Sapkota B.L. et al.; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.

19. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A., Diener H.C., Levy E.I., Pereira V.M., Albers G.W., Cognard C., Cohen D.J., Hacke W. et al.; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.

20. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N., Yan B., Dowling R.J., Parsons M.W., Oxley T.J. et al.; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.

21. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E., de Miquel M.A., Molina C.A., Rovira A., San Román L., Serena J., Abilleira S., Ribó M., Millán M., Urra X., Cardona P., López-Cancio E., Tomasello A., Castaño C., Blasco J., Aja L., Dorado L., Quesada H., Rubiera M., Hernandez-Pérez M., Goyal M., Demchuk A.M., von Kummer R., Gallofré M., Dávalos A.; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.

22. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M., Dávalos A., Majoie C.B., van der Lugt A., de Miquel M.A. et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

23. Puig J., Shankar J., Liebeskind D., Terceño M., Nael K., Demchuk A.M., Menon B., Dowlatshahi D., Leiva-Salinas C., Wintermark M., Thomalla G., Silva Y., Serena J., Pedraza S., Essig M. From "Time is Brain" to "Imaging is Brain": A Paradigm Shift in the Management of Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*. 2020;30(5):562-571. doi: 10.1111/jon.12693.

24. Jovin T.G., Liebeskind D.S., Gupta R., Rymer M., Rai A., Zaidat O.O., Abou-Chebl A., Baxter B., Levy E.I., Barreto A., Nogueira R.G. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke*. 2011;42(8):2206-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604223.

25. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuvu P., Yavagal D.R., Ribo M., Cognard C., Hanel R.A. et al.; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.

26. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S., McTaggart R.A., Torbey M.T., Kim-Tenser M., Leslie-Mazwi T. et al.; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.

27. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018

Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.

28. Turc G., Bhogal P., Fischer U., Khatri P., Lobotesis K., Mazighi M., Schellinger P.D., Toni D., de Vries J., White P., Fiehler J. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6-12. doi: 10.1177/2396987319832140.

29. Schramm P., Navia P., Papa R., Zamarro J., Tomasello A., Weber W., Fiehler J., Michel P., Pereira V.M., Krings T., Gralla J., Santalucia P., Pierot L., Lo T.H. ADAPT technique with ACE68 and ACE64 reperfusion catheters in ischemic stroke treatment: results from the PROMISE study. *J Neurointerv Surg*. 2019;11(3):226-231. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014122.

30. Stampfl S., Kabbasch C., Müller M., Mpotsaris A., Brockmann M., Liebig T., Wiesmann M., Bendszus M., Möhlenbruch M.A. Initial experience with a new distal intermediate and aspiration catheter in the treatment of acute ischemic stroke: clinical safety and efficacy. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(7):714-8. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011801.

31. Lapergue B., Blanc R., Gory B., Labreuche J., Duhamel A., Marnat G., Saleme S., Costalat V., Bracad S., Desal H., Mazighi M., Consoli A., Piotin M.; ASTER Trial Investigators. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(5):443-452. doi: 10.1001/jama.2017.9644.

32. Turk A.S. 3rd, Siddiqui A., Fifi J.T., De Leacy R.A., Fiorella D.J., Gu E., Levy E.I., Snyder K.V., Hanel R.A., Aghaebrahim A., Woodward B.K., Hixson H.R., Chaudry M.I., Spiotta A.M., Rai A.T., Frei D., Almandoz J.E.D., Kelly M., Arthur A., Baxter B., English J., Linfante I., Fargen K.M., Mocco J. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet*. 2019;393(10175):998-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30297-1.

33. Delgado Almandoz J.E., Kayan Y., Young M.L., Fease J.L., Scholz J.M., Milner A.M., Hehr T.H., Roohani P., Mulder M., Tarrel R.M. Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solumbra or ADAPT techniques. *J Neurointerv Surg*. 2016;8(11):1123-1128. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012122.

34. Massari F., Henninger N., Lozano J.D., Patel A., Kuhn A.L., Howk M., Perras M., Brooks C., Gounis M.J., Kan P., Wakhloo A.K., Puri A.S. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol*. 2016;22(3):325-32. doi: 10.1177/1591019916632369.

35. Nikoubashman O., Alt J.P., Nikoubashman A., Büsen M., Heringer S., Brockmann C., Brockmann M.A., Müller M., Reich A., Wiesmann M. Optimizing endovascular stroke treatment: removing the microcatheter before clot retrieval with stent-retrievers increases aspiration flow. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(5):459-462. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012319.

36. Maus V., Behme D., Kabbasch C., Borggrefe J., Tsogkas I., Nikoubashman O., Wiesmann M., Knauth M., Mpotsaris A., Psychogios M.N. Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol*. 2018;28(3):327-338. doi: 10.1007/s00062-017-0566-z.

37. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M., Dávalos A., Majoie C.B., van der Lugt A., de Miquel M.A., Donnan G.A. et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

38. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology*. 2018;134(Pt B):302-309. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025.

39. Patel R.A.G., McMullen P.W. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis*. 2017;59(6):542-548. doi: 10.1016/j.pcad.2017.04.005.

40. Caroff J., King R.M., Mitchell J.E., Marosfoi M., Licwinko J.R., Gray-Edwards H.L., Puri A.S., Merrill T.L., Gounis M.J. Focal cooling of brain parenchyma in a transient large vessel occlusion model: proof-of-concept. *J Neurointerv Surg*. 2020;12(2):209-213. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015179.

41. Фартаков, Е., Ломиворотов, В., Малаев, Д., Таркова, А., Бойков, А., Прохорихин, А., Волченко, Д., Зыков, И., Селезнев, П., Байструков, В., Грачев, Н., Сергеевичев, Д., Чернявский, А., & Кретов, Е. (). Влияние интракаротидной селективной церебральной гипотермии на размер очага ишемического инсульта в эксперименте. *Патология кровообращения и кардиохирургия*. 2020;24(3):112-120. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-112-120

42. Wu C., Zhao W., An H., Wu L., Chen J., Hussain M., Ding Y., Li C., Wei W., Duan J., Wang C., Yang Q., Wu D., Liu L., Ji X. Safety, feasibility, and potential efficacy of intraarterial selective cooling infusion for stroke patients treated with mechanical thrombectomy. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2251-2260. doi: 10.1177/0271678X18790139.

43. Fraser J.F., Maniskas M., Trout A., Lukins D., Parker L., Stafford W.L., Alhajeri A., Roberts J., Bix G.J. Intra-arterial verapamil post-thrombectomy is feasible, safe, and neuroprotective in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(11):3531-3543. doi: 10.1177/0271678X17705259.

44. Hill M.D., Goyal M., Menon B.K., Nogueira R.G., McTaggart R.A., Demchuk A.M., Poppe A.Y., Buck B.H., Field T.S., Dowlatshahi D.; ESCAPE-NA1 Investigators. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 2020;395(10227):878-887. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.

45. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J., Díez-Tejedor E., Ferro J., Martínez-Vila E., Serena J., Segura T., Cruz V.T., Masjuan J., Cobo E., Secades J.J.; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*. 2012;380(9839):349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.

46. Guekht A., Vester J., Heiss W.D., Gusev E., Hoemberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Doppler E., Winter S., Moessler H., Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1761-1769. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z.

47. Zhang J., Liu J., Li D., Zhang C., Liu M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;2(2):CD001928. doi: 10.1002/14651858.CD001928.pub3.

REFERENCES

1. Feigin V.L., Forouzanfar M.H., Krishnamurthi R., Mensah G.A., Connor M., Bennett D.A., Moran A.E., Sacco R.L., Anderson L., Truelsen T., O'Donnell M., Venketasubramanian N., Barker-Collo S., Lawes C.M., Wang W., Shinohara Y., Witt E., Ezzati M., Naghavi M., Murray C.; Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010) and the GBD Stroke Experts Group. Global and regional burden of stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014;383(9913):245-54. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61953-4.

2. Paciaroni M., Balucani C., Agnelli G., Caso V., Silvestrelli G., Grotta J.C., Demchuk A.M., Sohn S.I., Orlandi G., Leys D. et

al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion: the ICARO study. *Stroke*. 2012;43(1):125-30. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.630624.

3. Hacke W., Kaste M., Bluhmki E., Brozman M., Dávalos A., Guidetti D., Larrue V., Lees K.R., Medeghri Z., Machnig T., Schneider D., von Kummer R., Wahlgren N., Toni D.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1317-29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656.

4. G. J. Del Zoppo, R. T. Higashida, A. J. Furlan, M. S. Pessin, H. A. Rowley, and M. Gent, PROACT: A phase II randomized

trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. *Stroke*. 1998;29(1):4-11. doi: 10.1161/01.str.29.1.4.

5. Ogawa A., Mori E., Minematsu K., Taki W., Takahashi A., Nemoto S., Miyamoto S., Sasaki M., Inoue T.; MELT Japan Study Group. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*. 2007;38(10):2633-9. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.488551.

6. Tirschwell D. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. *JAMA*. 2000;283(16):2103; author reply 2103-4. Comment on: Furlan A., Higashida R., Wechsler L., Gent M., Rowley H., Kase C., Pessin M., Ahuja A., Callahan F., Clark W.M., Silver F., Rivera F. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *JAMA*. 1999;282(21):2003-11. doi: 10.1001/jama.282.21.2003

7. Smith W.S., Sung G., Starkman S., Saver J.L., Kidwell C.S., Gobin Y.P., Lutsep H.L., Nesbit G.M., Grobelny T., Rymer M.M., Silverman I.E., Higashida R.T., Budzik R.F., Marks M.P.; MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005 Jul;36(7):1432-8. doi: 10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d.

8. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, Lutsep HL, Rymer MM, Higashida RT, Starkman S, Gobin YP; Multi MERCI Investigators, Frei D, Grobelny T, Hellinger F, Huddle D, Kidwell C, Koroshetz W, Marks M, Nesbit G, Silverman IE. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39(4):1205-12. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115.

9. 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;40(8):2761-8. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.544957.

10. Levy E.I., Siddiqui A.H., Crumlish A., Snyder K.V., Hauck E.F., Fiorella D.J., Hopkins L.N., Mocco J. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke). *Stroke*. 2009 Nov;40(11):3552-6. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.561274.

11. Kühn A.L., Vardar Z., Kraitem A., King R.M., Anagnostakou V., Puri A.S., Gounis M.J. Biomechanics and hemodynamics of stent-retrievers. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;40(12):2350-2365. doi: 10.1177/0271678X20916002.

12. Saver J.L., Jahan R., Levy E.I., Jovin T.G., Baxter B., Nogueira R.G., Clark W., Budzik R., Zaidat O.O.; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1241-9. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.

13. 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. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380(9849):1231-40. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9.

14. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M., Yeatts S.D., Khatri P., Hill M.D., Jauch E.C., Jovin T.G., Yan B., Silver F.L. et al.; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):893-903. doi: 10.1056/NEJMoA1214300.

15. Ciccone A., Valvassori L., Nichelatti M., Sgoifo A., Ponzio M., Sterzi R., Boccardi E.; SYNTHESIS Expansion Investigators. Endovascular treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):904-13. doi: 10.1056/NEJMoA1213701

16. Kidwell C.S., Jahan R., Gornbein J., Alger J.R., Nenov V., Ajani Z., Feng L., Meyer B.C., Olson S., Schwamm L.H., Yoo A.J., Marshall R.S., Meyers P.M., Yavagal D.R., Wintermark M., Guzy J., Starkman S., Saver J.L.; MR RESCUE Investigators. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2013;368(10):914-23. doi: 10.1056/NEJMoA1212793.

17. 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.,

Nederkoorn P.J., Wermer M.J., van Walderveen M.A. et al.; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoA1411587.

18. Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K., Eesa M., Rempel J.L., Thornton J., Roy D., Jovin T.G., Willinsky R.A., Sapkota B.L. et al.; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019-30. doi: 10.1056/NEJMoA1414905.

19. Saver J.L., Goyal M., Bonafe A., Diener H.C., Levy E.I., Pereira V.M., Albers G.W., Cognard C., Cohen D.J., Hacke W. et al.; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285-95. doi: 10.1056/NEJMoA1415061.

20. Campbell B.C., Mitchell P.J., Kleinig T.J., Dewey H.M., Churilov L., Yassi N., Yan B., Dowling R.J., Parsons M.W., Oxley T.J. et al.; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009-18. doi: 10.1056/NEJMoA1414792.

21. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E., de Miquel M.A., Molina C.A., Rovira A., San Román L., Serena J., Abilleira S., Ribó M., Millán M., Urra X., Cardona P., López-Cancio E., Tomasello A., Castaño C., Blasco J., Aja L., Dorado L., Quesada H., Rubiera M., Hernandez-Pérez M., Goyal M., Demchuk A.M., von Kummer R., Gallofré M., Dávalos A.; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296-306. doi: 10.1056/NEJMoA1503780.

22. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M., Dávalos A., Majoie C.B., van der Lugt A., de Miquel M.A. et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.

23. Puig J., Shankar J., Liebeskind D., Terceño M., Nael K., Demchuk A.M., Menon B., Dowlatshahi D., Leiva-Salinas C., Wintermark M., Thomalla G., Silva Y., Serena J., Pedraza S., Essig M. From "Time is Brain" to "Imaging is Brain": A Paradigm Shift in the Management of Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging*. 2020;30(5):562-571. doi: 10.1111/jon.12693.

24. Jovin T.G., Liebeskind D.S., Gupta R., Rymer M., Rai A., Zaidat O.O., Abou-Chebl A., Baxter B., Levy E.I., Barreto A., Nogueira R.G. Imaging-based endovascular therapy for acute ischemic stroke due to proximal intracranial anterior circulation occlusion treated beyond 8 hours from time last seen well: retrospective multicenter analysis of 237 consecutive patients. *Stroke*. 2011;42(8):2206-11. doi: 10.1161/STROKEAHA.110.604223.

25. Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C., Bonafe A., Budzik R.F., Bhuva P., Yavagal D.R., Ribo M., Cognard C., Hanel R.A. et al.; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11-21. doi: 10.1056/NEJMoA1706442.

26. Albers G.W., Marks M.P., Kemp S., Christensen S., Tsai J.P., Ortega-Gutierrez S., McTaggart R.A., Torbey M.T., Kim-Tenser M., Leslie-Mazwi T. et al.; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708-718. doi: 10.1056/NEJMoA1713973.

27. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K., Biller J., Brown M., Demaerschalk B.M., Hoh B., Jauch E.C., Kidwell C.S., Leslie-Mazwi T.M., Ovbiagele B., Scott P.A., Sheth K.N., Southerland A.M., Summers D.V., Tirschwell D.L. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211.

28. Turc G., Bhogal P., Fischer U., Khatri P., Lobotesis K., Mazighi M., Schellinger P.D., Toni D., de Vries J., White P., Fiehler J. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J*. 2019;4(1):6-12. doi: 10.1177/2396987319832140.

29. Schramm P., Navia P., Papa R., Zamarro J., Tomasello A., Weber W., Fiehler J., Michel P., Pereira V.M., Krings T., Gralla J., Santalucia P., Pierot L., Lo T.H. ADAPT technique with ACE68 and ACE64 reperfusion catheters in ischemic stroke treatment: results from the PROMISE study. *J Neurointerv Surg.* 2019;11(3):226-231. doi: 10.1136/neurintsurg-2018-014122.
30. Stampfl S., Kabbasch C., Müller M., Mpotsaris A., Brockmann M., Liebig T., Wiesmann M., Bendszus M., Möhlenbruch M.A. Initial experience with a new distal intermediate and aspiration catheter in the treatment of acute ischemic stroke: clinical safety and efficacy. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(7):714-8. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-011801.
31. Lapergue B., Blanc R., Gory B., Labreuche J., Duhamel A., Marnat G., Saleme S., Costalat V., Bracard S., Desal H., Mazighi M., Consoli A., Piotin M.; ASTER Trial Investigators. Effect of Endovascular Contact Aspiration vs Stent Retriever on Revascularization in Patients With Acute Ischemic Stroke and Large Vessel Occlusion: The ASTER Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(5):443-452. doi: 10.1001/jama.2017.9644.
32. Turk A.S. 3rd, Siddiqui A., Fifi J.T., De Leacy R.A., Fiorella D.J., Gu E., Levy E.I., Snyder K.V., Hanel R.A., Aghaebrahim A., Woodward B.K., Hixson H.R., Chaudry M.I., Spiotta A.M., Rai A.T., Frei D., Almandoz J.E.D., Kelly M., Arthur A., Baxter B., English J., Linfante I., Fargen K.M., Mocco J. Aspiration thrombectomy versus stent retriever thrombectomy as first-line approach for large vessel occlusion (COMPASS): a multicentre, randomised, open label, blinded outcome, non-inferiority trial. *Lancet.* 2019;393(10175):998-1008. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30297-1.
33. Delgado Almandoz J.E., Kayan Y., Young M.L., Fease J.L., Scholz J.M., Milner A.M., Hehr T.H., Roohani P., Mulder M., Tarrel R.M. Comparison of clinical outcomes in patients with acute ischemic strokes treated with mechanical thrombectomy using either Solumbra or ADAPT techniques. *J Neurointerv Surg.* 2016;8(11):1123-1128. doi: 10.1136/neurintsurg-2015-012122.
34. Massari F., Henninger N., Lozano J.D., Patel A., Kuhn A.L., Howk M., Perras M., Brooks C., Gounis M.J., Kan P., Wakhloo A.K., Puri A.S. ARTS (Aspiration-Retriever Technique for Stroke): Initial clinical experience. *Interv Neuroradiol.* 2016;22(3):325-32. doi: 10.1177/1591019916632369.
35. Nikoubashman O., Alt J.P., Nikoubashman A., Büsen M., Heringer S., Brockmann C., Brockmann M.A., Müller M., Reich A., Wiesmann M. Optimizing endovascular stroke treatment: removing the microcatheter before clot retrieval with stent-retrievers increases aspiration flow. *J Neurointerv Surg.* 2017;9(5):459-462. doi: 10.1136/neurintsurg-2016-012319.
36. Maus V., Behme D., Kabbasch C., Borggrefe J., Tsogkas I., Nikoubashman O., Wiesmann M., Knauth M., Mpotsaris A., Psychogios M.N. Maximizing First-Pass Complete Reperfusion with SAVE. *Clin Neuroradiol.* 2018;28(3):327-338. doi: 10.1007/s00062-017-0566-z.
37. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M., Dávalos A., Majoie C.B., van der Lugt A., de Miquel M.A., Donnan G.A. et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723-31. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
38. Kurisu K., Yenari M.A. Therapeutic hypothermia for ischemic stroke; pathophysiology and future promise. *Neuropharmacology.* 2018;134(Pt B):302-309. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.08.025.
39. Patel R.A.G., McMullen P.W. Neuroprotection in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;59(6):542-548. doi: 10.1016/j.pcad.2017.04.005.
40. Caroff J., King R.M., Mitchell J.E., Marosfoi M., Licwinko J.R., Gray-Edwards H.L., Puri A.S., Merrill T.L., Gounis M.J. Focal cooling of brain parenchyma in a transient large vessel occlusion model: proof-of-concept. *J Neurointerv Surg.* 2020;12(2):209-213. doi: 10.1136/neurintsurg-2019-015179.
41. Fartakov E., Lomivorotov B., Malaev D., Tarkova A., Boykov A., Prokhorikhin A., Volchenko D., Zykov I., Seleznev P., Baystrukov B., Grachev H., Sergeevichev D., Chernyavskiy A., & Kretov E. (2020). Effects of selective intracarotid cerebral hypothermia on the size of ischaemic stroke in an experiment. *Patologiya Krovooobrashcheniya I Kardiokirurgiya.* 2020;24(3):112-120. doi:10.21688/1681-3472-2020-3-112-120 (In Russian)
42. Wu C., Zhao W., An H., Wu L., Chen J., Hussain M., Ding Y., Li C., Wei W., Duan J., Wang C., Yang Q., Wu D., Liu L., Ji X. Safety, feasibility, and potential efficacy of intraarterial selective cooling infusion for stroke patients treated with mechanical thrombectomy. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018;38(12):2251-2260. doi: 10.1177/0271678X18790139.
43. Fraser J.F., Maniskas M., Trout A., Lukins D., Parker L., Stafford W.L., Alhajeri A., Roberts J., Bix G.J. Intra-arterial verapamil post-thrombectomy is feasible, safe, and neuroprotective in stroke. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(11):3531-3543. doi: 10.1177/0271678X17705259.
44. Hill M.D., Goyal M., Menon B.K., Nogueira R.G., McTaggart R.A., Demchuk A.M., Poppe A.Y., Buck B.H., Field T.S., Dowlatshahi D.; ESCAPE-NA1 Investigators. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE-NA1): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;395(10227):878-887. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30258-0.
45. Dávalos A., Alvarez-Sabín J., Castillo J., Díez-Tejedor E., Ferro J., Martínez-Vila E., Serena J., Segura T., Cruz V.T., Masjuan J., Cobo E., Secades J.J.; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) trial investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet.* 2012;380(9839):349-57. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60813-7.
46. Guekht A., Vester J., Heiss W.D., Gusev E., Hoernberg V., Rahlfs V.W., Bajenaru O., Popescu B.O., Doppler E., Winter S., Moessler H., Muresanu D. Safety and efficacy of Cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci.* 2017;38(10):1761-1769. doi: 10.1007/s10072-017-3037-z.
47. Zhang J., Liu J., Li D., Zhang C., Liu M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;2(2):CD001928. doi: 10.1002/14651858.CD001928.pub3.

Для цитирования: Малаев Д.У., Грачев Н.И., Редькин Д.А. Эндоваскулярные методы лечения ишемического инсульта. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2022;11(3): 188-198. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-188-198

To cite: Malaev D.U., Grachev N.I., Redkin D.A. Endovascular treatments for ischemic stroke. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases.* 2022;11(3): 188-198. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-3-188-198