

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |    |
|--|----|
| <b>Авторский коллектив</b> .....   | 6  |
| <b>Объем профессиональных компетенций</b> .....  | 8  |
| <b>Введение</b> .....  | 9  |
| <b>Профилактика цереброваскулярных заболеваний</b> .....                                     | 10 |
| Биомаркеры атеросклероза и сосудистых заболеваний головного мозга ...                        | 13 |
| Модификация образа жизни и коррекция факторов риска<br>сердечно-сосудистых заболеваний ..... | 20 |
| Антигипертензивная терапия .....   | 23 |
| Гиполипидемическая терапия .....   | 25 |
| Антитромботическая терапия .....   | 28 |
| Антитромботическая терапия пациентов с кардиоэмболическим<br>ишемическим инсультом .....     | 28 |
| Антитромботическая терапия пациентов с некардиоэмболическим<br>ишемическим инсультом .....   | 37 |
| Комбинированная антиагрегантная терапия .....  | 43 |
| Резистентность к антиагрегантной терапии .....   | 47 |
| Хирургическая профилактика .....   | 51 |
| Интракраниальный атеросклероз .....  | 52 |
| Ведение пациентов с цереброваскулярной патологией<br>на фоне метаболического синдрома .....  | 55 |
| Заключение .....   | 63 |

|  |     |
|--|-----|
| <b>Терапия цереброваскулярных заболеваний</b> .....                                  | 64  |
| Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта .....                            | 65  |
| Системный тромболизис. Общие положения .....   | 67  |
| Системный тромболизис. rtPA (альтеплаза) .....                                       | 68  |
| Системный тромболизис. Другие фибринолитики .....                                    | 80  |
| Селективный (внутриартериальный) тромболизис .....                                   | 83  |
| Ультразвуковое усиление тромболизиса (сонотромболизис) .....                         | 88  |
| Комбинация системного и внутриартериального тромболизиса .....                       | 89  |
| Комбинация системного тромболизиса и механической тромбэктомии .....                 | 90  |
| Заключение .....   | 101 |
| Ургентная антигипертензивная терапия в остром периоде<br>ишемического инсульта ..... | 102 |
| <b>Нейропротекция</b> .....  | 107 |
| Нейропротекция при острых нарушениях мозгового кровообращения .....                  | 107 |
| Медикаментозная терапия .....  | 108 |
| Немедикаментозная терапия .....  | 117 |
| Заключение .....   | 119 |
| Нейропротекция при хронических цереброваскулярных заболеваниях .....                 | 120 |
| Медикаментозная терапия .....  | 120 |
| Заключение .....   | 137 |
| <b>Приложение. Шкалы, применяемые в неврологии</b> .....                             | 138 |

### Антитромботическая терапия

Антитромботическая терапия показана всем пациентам, перенесшим ИИ или ТИА. С этой целью применяют две группы препаратов – непрямые (оральные) антикоагулянты и тромбоцитарные антиагреганты. В настоящее время в основе выбора между этими двумя группами лежит разделение ИИ по патогенетическому подтипу на кардиоэмболический и некардиоэмболический (атеротромботический, лакунарный, криптогенный) ИИ.

### Антитромботическая терапия пациентов с кардиоэмболическим ишемическим инсультом

Представление о роли патологии сердца в патогенезе инсульта формировалось параллельно с разработкой методов исследований мозга (нейровизуализации) и сердца (прежде всего УЗ-исследований – трансторакальной и трансэзофагеальной эхокардиографии) и их широкого внедрения в ангионеврологическую практику. Так, если в середине XX века полагали, что только 3–8% ИИ обусловлены кардиогенной эмболией, то к настоящему времени данные регистров инсульта свидетельствуют о том, что до 40% ИИ формируются в результате кардиальной патологии.

В настоящее время установлено более 20 кардиальных источников, способных вызвать инсульт. Согласно классификации, предложенной J. Hanna (1995), кардиальные источники могут быть связаны с патологией камер и клапанов сердца. Патология клапанов сердца обусловлена аортальным стенозом, кальцинозом митрального кольца, искусственными клапанами сердца, пролапсом митрального клапана с его миксоматозной дегенерацией, инфекционными эндокардитами. К патологии полостей сердца относят острый ИМ, постинфарктный кардиосклероз, постоянную и пароксизмальную формы ФП, опухоли сердца (миксомы) и др. При этом самой частой из кардиогенных причин ИИ несомненно является постоянная или пароксизмальная форма ФП. Так, хроническая ФП может предшествовать около 15% всех инсультов.

Постоянная и пароксизмальная формы ФП являются факторами риска как первичного, так и повторного инсульта. В США около 75 тыс. инсультов ежегодно происходят вследствие ФП. При этом среди всех пациентов с ФП у больных, перенесших ТИА или ИИ, риск повторного тромбоэмболического события повышается в 2,5 раза. Ряд сопутствующих факторов также увеличивает риск инсульта у пациентов с ФП: возраст, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), АГ, СД, анамнестические указания на экстрацеребральные тромбоэмболические эпизоды. Также выявляемые при УЗ-исследовании сердца диастолическая дисфункция,

увеличение размеров левого предсердия, кальциноз митрального кольца, эффект контрастирования и тромб в полости левого предсердия являются предикторами повышенного риска кардиогенной тромбоэмболии.

Препаратами выбора во вторичной антитромботической профилактике кардиоэмболического инсульта являются непрямые (оральные) антикоагулянты (ОАК). К данной группе относятся препараты, непосредственно влияющие на образование факторов свертывания крови в печени путем ингибирования глюкоксидазы витамина К, – так называемые антагонисты витамина К (АВК), а также так называемые новые оральные антикоагулянты (НОАК) – прямые ингибиторы тромбина (дабигатран) и Ха-фактора свертывания крови (ривароксабан и апиксабан).

### Антагонисты витамина К

В настоящее время опубликовано большое количество клинических исследований и метаанализов, продемонстрировавших преимущества терапии АВК (в большинстве исследований варфарина) по сравнению с плацебо (относительный риск – ОР – 68%; 95% доверительный интервал – ДИ: 50–79%) для первичной профилактики кардиоэмболических ТИА и ИИ. Объединенный анализ данных 5 крупных исследований по первичной профилактике ИИ продемонстрировал снижение частоты ИИ с 4,5 до 1,4% в год, что отражает предотвращение дополнительно 31 ИИ на 1000 пациентов в год при применении варфарина.

Доза препаратов из группы АВК, обеспечивающая максимальную их эффективность, в большей мере зависит от индивидуальной чувствительности больного и сопутствующей терапии. В связи с этим в качестве контроля проводимой терапии в настоящее время используется тест международного нормализованного отношения (МНО), равный отношению протромбинового времени пациента (в секундах) к референтному (нормальному) протромбиновому времени (в секундах), возведенному в степень МИЧ (международный индекс чувствительности). В большинстве клинических ситуаций оптимальный антикоагуляционный эффект варфарина обеспечивается достижением уровня МНО от 2,0 до 3,0. Результаты клинических исследований продемонстрировали существенное уменьшение эффективности терапии АВК при уровне МНО менее 2,0. При этом показатель МНО выше 3,0 сопряжен с большим риском геморрагических осложнений. Тем не менее назначение АВК (варфарина), при условии достижения пациентами целевых показателей МНО (2,0–3,0), сопровождается статистически недостоверным повышением частоты клинически значимых геморрагических осложнений: в исследованиях по первичной профилактике ИИ данный показатель составляет до 1,3% в год, что сопоставимо с частотой 1% в год у пациентов, получавших плацебо или терапию препаратами ацетилсалициловой кислоты (АСК).

Преимущества АВК (варфарина) перед антиагрегантной терапией во вторичной профилактике ИИ наиболее ярко представлены в исследованиях EAFT и ACTIVE W.

Исследование EAFT (1993) включало 455 пациентов с неревматической ФП, перенесших малый ИИ или ТИА в течение 3 мес до включения в исследование. В качестве первичной конечной точки в исследовании анализировалась частота развития сосудистой смерти, нефатального инсульта, нефатального ИМ, а также системных (нецеребральных) тромбоэмболических эпизодов, регистрируемых не реже 1 раза в 4 мес. Пациентам открытым способом назначали пероральный антикоагулянт (препарат выбирал лечащий врач) до достижения МНО 2,5–4,0 или с помощью двойного слепого метода – АСК (300 мг/сут) или плацебо. Частота достижения конечной точки составила 8% в год у пациентов, получавших ОАК, по сравнению с 17% в контрольной группе.

В исследовании ACTIVE W (2006) анализировалась эффективность терапии варфарином (до достижения МНО 2,0–3,0) по сравнению с сочетанной антиагрегантной терапией: АСК (75–100 мг/сут) и клопидогрел (75 мг/сут). В исследование были включены 6702 пациента с ФП и одним и более факторами риска инсульта (возраст 75 лет и старше; АГ; предшествующий ИИ или ТИА; снижение фракции выброса левого желудочка ниже 45%; периферический атеросклероз; ИБС или СД у лиц 55–74 лет). В качестве первичной конечной точки оценивали частоту ИИ, нецеребральных тромбоэмболических эпизодов, ИМ и сосудистой смерти. Критерием безопасности служила частота развития геморрагических осложнений. Исследование прервано в сентябре 2005 г. в связи с выявленными доказательствами преимущества варфарина перед комбинированной антиагрегантной терапией: конечной точки достигли 5,64% пациентов, получавших антиагрегантную терапию, и 3,94% пациентов, получавших варфарин ( $p=0,0002$ ). Следует отметить, что более  $\frac{3}{4}$  пациентов изначально находились на терапии варфарином. Риск геморрагических осложнений в исследуемых группах не различался и составил 2,4 и 2,2% в год ( $p=0,67$ ) в группах комбинированной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии.

Таким образом, данные исследования убедительно доказали преимущества АВК над монотерапией АСК и комбинированной антиагрегантной терапией (АСК и клопидогрел) во вторичной профилактике кардиоэмболического ИИ у пациентов с ФП.

К сожалению, в реальной клинической практике высок процент пациентов, не достигающих целевых значений МНО и, как следствие, не получающих адекватную профилактику ИИ. Вместе с тем, согласно современным Европейским рекомендациям по лечению пациентов с ФП, профилактика инсульта с применением варфарина должна осуществляться с адекватным контролем среднего

времени пребывания пациента в терапевтическом интервале МНО. При этом профилактика ИИ с применением АВК считается эффективной только при достижении данного показателя не менее 70%.

Узкое терапевтическое окно МНО, при котором терапия варфарином является эффективной и безопасной, необходимость регулярного лабораторного мониторинга МНО во время приема АВК, взаимодействие варфарина с пищевыми продуктами и рядом препаратов обусловили поиск НОАК. В настоящее время опубликованы результаты нескольких исследований НОАК в первичной профилактике ИИ.

#### Новые оральные антикоагулянты

**Дабигатран этексилат** является НОАК, являющийся предшественником дабигатрана, который быстро превращается под воздействием эстеразы плазмы крови в активный метаболит. Механизм действия дабигатрана заключается в прямом конкурентном ингибировании тромбина (фактора IIa свертывания крови). Существенным преимуществом препарата является предсказуемая фармакокинетика, вследствие чего дабигатран назначается в фиксированной дозе (110 или 150 мг 2 раза в сутки) и не требует мониторинга лабораторных показателей (МНО) для оценки его антикоагулянтного эффекта. Дабигатран выводится в неизменном виде, преимущественно почками (85%), поэтому фармакокинетика препарата в существенной степени изменяется при патологии почек. В отличие от варфарина, дабигатран не метаболизируется системой цитохрома P450 (CYP3A4) печени. Вместе с тем в фармакокинетике препарата принимает участие Р-гликопротеин, что отражается на увеличении концентрации препарата при совместном применении с ингибиторами Р-гликопротеина (амиодарон, кетоконазол, верапамил), что, несомненно, следует учитывать в реальной клинической практике.

Оценке эффективности и безопасности препарата в сравнении с варфарином в профилактике тромбоэмболических событий было посвящено исследование RE-LY (2010), в котором производилось сравнение двух дозировок дабигатрана (110 и 150 мг 2 раза в день, выбор дозы осуществлялся с использованием слепого метода) и варфарина (назначаемым открытым методом до достижения МНО 2,0–3,0) у пациентов с неклапанной ФП и как минимум одним дополнительным риском инсульта (инсультом или ТИА в анамнезе, снижением фракции выброса левого желудочка менее 40%, ХСН 2-й стадии и выше по NYHA, возраст 75 лет и старше или возраст 65–74 года в сочетании с СД 2-го типа, АГ или ИБС). В исследование не включались пациенты с острым инсультом до 14 суток от момента развития неврологической симптоматики, пациенты с тяжелым инсультом в течение 6 мес, пациенты с повышенным риском кровотечения,

пациенты с печеночной и почечной (клиренс креатинина менее 30 мл/мин) недостаточностью. В исследование были включены 18 113 пациентов, среднее время наблюдения составило 2 года. Частота достижения первичной конечной точки (инсульт, системная тромбоэмболия и смерть) в группе дабигатрана 110 мг составила 1,53% в год, дабигатрана 150 мг – 1,11% в год, варфарина – 1,69% в год.

Таким образом, обе дозировки дабигатрана не уступали варфарину в отношении достижения первичной конечной точки, более того, дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в день оказался более эффективным, чем варфарин, в профилактике инсульта, системной эмболии и смерти (ОР – 0,66; 95% ДИ: 0,53–0,82). Риск развития геморрагического инсульта был ниже при применении обеих доз дабигатрана по сравнению с варфарином. Частота клинически значимых геморрагических осложнений была ниже у пациентов, получавших дабигатран 110 мг 2 раза в день, по сравнению с варфарином, и составила 2,71 и 3,36% в год соответственно (ОР – 0,8; 95% ДИ: 0,69–0,93). При этом дабигатран в дозе 150 мг продемонстрировал меньшую, но статистически не значимую, по сравнению с варфарином, частоту развития геморрагических осложнений – 3,11% в год. Следует также иметь в виду, что прием дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в год сопровождался большей частотой желудочно-кишечных кровотечений (1,51% в год) по сравнению с дабигатраном в дозе 110 мг 2 раза в год (1,12%) и варфарином (1,02% в год) ( $p < 0,05$ ). Вместе с тем частота развития жизнеугрожающих и внутричерепных кровоизлияний при приеме варфарина (1,8 и 0,74% соответственно) была статистически достоверно выше по сравнению с обеими дозировками дабигатрана (для дабигатрана 110 мг 1,22 и 0,23% соответственно; для дабигатрана 150 мг 1,45 и 0,3% соответственно).

При публикации первых результатов исследования RE-LY была отмечена большая частота развития ИМ при применении дабигатрана в дозе 150 мг 2 раза в сутки по сравнению с варфарином (0,74 и 0,53% в год соответственно; ОР – 1,38; 95% ДИ: 1,00–1,91). Однако после завершения исследования и оценки всех случаев, в том числе безболевых форм ИМ, статистически достоверной разницы в частоте развития ИМ между дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки и варфарином не выявлено. Post-hoc-анализ по завершении исследования выявил лишь тенденцию к повышению частоты ИМ при применении обеих доз дабигатрана, по сравнению с варфарином, не достигшую статистической значимости. Вместе с тем метаанализ всех исследований, посвященных сравнению дабигатрана с варфарином, включивший более 30 тыс. пациентов, продемонстрировал, что прием дабигатрана ассоциирован с большим риском развития ИМ или острого коронарного синдрома (ОР – 1,33; 95% ДИ: 1,03–1,71;  $p = 0,01$ ), при этом добавление пациентов в анализ исследования RE-LY показало схожие результаты.

Несмотря на то, что не все пациенты, включенные в исследование RE-LY, в анамнезе имели ИИ или ТИА, преимущества дабигатрана над варфарином во вторичной профилактике инсульта были продемонстрированы при подгрупповом анализе 3623 больных с ИИ или ТИА в сроки, превышавшие 14 суток после первого ишемического НМК. Так, у пациентов, получавших варфарин, риск развития повторного ИИ (или системной эмболии) составил 2,78% в год, при приеме дабигатрана в дозе 110 мг 2 раза в сутки он снижался до 2,32% в год, а на фоне терапии дабигатраном в дозе 150 мг 2 раза в сутки – до 2,07% в год. При оценке геморрагических осложнений у пациентов, перенесших ИИ в анамнезе, дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в сутки оказался безопаснее варфарина, а дабигатран в дозе 150 мг 2 раза в сутки продемонстрировал сходную с варфарином частоту их развития.

**Ривароксабан** является прямым ингибитором Ха-фактора свертывания крови. Биодоступность препарата составляет около 70%, время полужизни в плазме крови – от 5 до 9 ч. Ривароксабан обладает предсказуемой фармакокинетикой, вследствие чего его назначение не требует лабораторного контроля. Ривароксабан метаболизируется системой цитохрома CYP3A4 в печени, что подразумевает возможность взаимодействия с препаратами ингибиторами или индукторами цитохрома CYP3A4. Ривароксабан выводится почками (около 36% неизменным) и с калом (около 7% неизменным).

Доказательная база эффективности ривароксабана в профилактике инсульта основана на результатах исследования ROCKET AF (2011). Целью данного двойного слепого рандомизированного исследования являлось доказательство факта, что ривароксабан (в дозе 20 мг/сут) не уступает варфарину (целевой уровень МНО 2,0–3,0) в профилактике инсульта или системной тромбоэмболии у пациентов с неклапанной ФП, имеющих умеренный и высокий риск инсульта (инсульт, ТИА, системную эмболию в анамнезе и 2 дополнительных фактора риска и более). Около 55% пациентов, включенных в исследование ROCKET AF, имели ИИ, ТИА или эпизод системной эмболии в анамнезе. В исследование были включены 14 264 пациента, средняя продолжительность наблюдения за пациентами составила почти 2 года. Первичной конечной точкой исследования являлась частота развития ишемического, геморрагического инсульта и системной эмболии, которая развилась с частотой 1,7% в год у пациентов, получавших ривароксабан, и с частотой 2,2% в год у пациентов, принимавших варфарин (ОР – 0,79; 95% ДИ: 0,66–0,96;  $p < 0,001$ ). Тем не менее при более корректном, с точки зрения статистики, анализе пациентов, в который были включены только закончившие исследование пациенты, а не вся выборка пациентов, включенных в исследование, выявлено, что первичной конечной точки достигли 2,1% в год пациентов, находившихся на ривароксабане, по сравнению с 2,4% в год

пациентов, получавших терапию варфарином (ОР – 0,88; 95% ДИ: 0,74–1,03;  $p=0,12$ ). Таким образом, продемонстрировано, что ривароксабан в дозировке 20 мг не уступает, но и не превосходит варфарин, в уменьшении частоты инсульта и системной эмболии. Безопасность назначения ривароксабана оценивалась по частоте развития как серьезных, так и небольших, но клинически значимых геморрагических событий (композитная конечная точка), которые были зафиксированы с частотой 14,9% в год при назначении ривароксабана и 14,5% в год в группе варфарина (ОР – 1,03; 95% ДИ: 0,96–1,11;  $p=0,44$ ).

Таким образом, профиль безопасности препарата ривароксабан в отношении достижения данной конечной точки был сопоставим с варфарином. Тем не менее в исследовании была продемонстрирована меньшая частота развития внутричерепных кровоизлияний (0,5% в группе ривароксабана и 0,7% в группе варфарина;  $p=0,02$ ) и геморрагических осложнений, приводящих к летальным исходам (0,2% в группе ривароксабана и 0,5% в группе варфарина;  $p=0,003$ ).

При подгрупповом анализе среди пациентов, не имевших в анамнезе ИИ, ТИА или эпизодов системной эмболии (т.е. при оценке потенциальной эффективности ривароксабана в качестве препарата первичной профилактики тромбоэмболических событий), частота достижения первичной конечной точки составила 2,57% в группе ривароксабана и 3,61% в группе варфарина (ОР – 0,71; 95% ДИ: 0,54–0,94), что доказывает преимущество ривароксабана над варфарином именно в первичной профилактике ИИ, ТИА и системной эмболии. Более того, у этой категории пациентов ривароксабан продемонстрировал и лучшие показатели безопасности: так, композитной конечной точки безопасности достигли 1,67% пациентов, получавших ривароксабан, по сравнению с 2,86% пациентов, получавших варфарин (ОР – 0,59; 95% ДИ: 0,42–0,83). У пациентов же, имевших в анамнезе ИИ, ТИА или эпизод системной эмболии (оценка эффективности ривароксабана во вторичной профилактике тромбоэмболических событий), ривароксабан существенно не отличался от варфарина как по показателям эффективности (первичной конечной точки достигли 4,8 и 4,9% пациентов из группы ривароксабана и варфарина соответственно; ОР – 0,98; 95% ДИ: 0,8–1,2), так и безопасности (композитной конечной точки безопасности достигли 3,5 и 3,9% пациентов из группы ривароксабана и варфарина соответственно; ОР – 0,91; 95% ДИ: 0,72–1,14).

**Апиксабан** является прямым конкурентным ингибитором Ха-фактора свертывания крови. Препарат также имеет предсказуемую фармакокинетику, и, следовательно, его применение не требует лабораторного мониторинга и контроля. Апиксабан метаболизируется системой цитохрома CYP3A4 печени, что так же, как и у ривароксабана, подразумевает возможность взаимодействия с препаратами ингибиторами или индукторами цитохрома CYP3A4. Апиксабан выводится

почками (около 25% неизменным) и в большей степени с калом (около 50% неизменным). Доказательная база апиксабана в качестве средства профилактики тромбозмболических событий у пациентов с ФП представлена в двух исследованиях: AVERROES и ARISTOTLE.

Рандомизированное двойное слепое исследование AVERROES (2011) посвящено оценке эффективности апиксабана по сравнению с АСК. В исследование было включено 5599 пациентов с неклапанной ФП и одним и более фактором риска инсульта, которым было невозможно назначить терапию варфарином (по причинам непереносимости, невозможности достижения целевого уровня МНО, решению пациента и др.). Апиксабан применялся в дозе 5 мг 2 раза в день (в 94% случаев) и 2,5 мг 2 раза в день (в 6% случаев). Более низкая дозировка апиксабана назначалась пациентам, удовлетворяющим 2 и более из следующих критериев: возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и меньше, уровень креатинина 133 ммоль/л и больше. АСК использовался в дозе 81–324 мг/сут (в большинстве случаев применялась доза 81 мг/сут, выбор дозы определялся исследователем). Только 14% пациентов в анамнезе перенесли ИИ и 9% пациентов, получавших апиксабан, находились на терапии АСК. Исследование досрочно остановлено, как только были получены убедительные доказательства превосходства апиксабана над АСК в предотвращении инсульта и системной эмболии, частота которых составила 1,6 и 3,7% в год для апиксабана и АСК соответственно (ОР – 0,45; 95% ДИ: 0,32–0,62) при сопоставимых показателях безопасности (частота серьезных геморрагических осложнений составила 1,4 и 1,2% в год для апиксабана и АСК соответственно; ОР – 1,13; 95% ДИ: 0,74–1,75). Апиксабан также был эффективнее АСК в предотвращении тяжелого и фатального инсульта (частота которых составила 1 и 2,3% в год для апиксабана и АСК соответственно; ОР – 0,43; 95% ДИ: 0,28–0,65). Среди 14% пациентов, перенесших ИИ или ТИА в анамнезе (не ранее чем за 10 суток до включения в исследование), апиксабан был также эффективнее АСК. Так, частота развития повторного ИИ или системной эмболии составила 2,5% у пациентов, принимавших апиксабан, по сравнению с 8,3% пациентов, находившихся на терапии АСК. При этом частота развития геморрагических осложнений была сопоставима при использовании апиксабана и АСК и составила 3,5 и 2,7% в год соответственно. Следует также отметить тот факт, что апиксабан оказался эффективнее АСК у пациентов, ранее как принимавших, так и не принимавших варфарин.

Рандомизированное двойное слепое исследование ARISTOTLE (2011) посвящено сравнению эффективности апиксабана и варфарина в профилактике инсульта (ишемического или геморрагического) у пациентов с ФП или трепетанием предсердий, имевших как минимум один дополнительный фактор риска инсульта (возраст 75 лет и старше, ИИ, ТИА в анамнезе, ХСН II стадии в течение не менее

### Ультразвуковое усиление тромболиза (сонотромболиз)

Ультразвук за счет вызываемой им кавитации может облегчать ферментативный тромболиз. Возможности УЗ-усиления эффекта тромболиза были продемонстрированы на экспериментальных моделях инсульта, а также в ряде пилотных исследований. Более того, отмечены случаи спонтанного тромболиза при проведении транскраниальной доплерографии. УЗ-воздействие на место тромботической окклюзии может быть осуществлено тремя способами:

1. При позиционировании наружного УЗ-датчика в проекции окклюзированной артерии.
2. При позиционировании низкочастотного УЗ-датчика без УЗ-визуализации интрацеребральных сосудов.
3. Интраартериально (например, с использованием технологии EKOS).

Оптимистичные результаты от сочетания системного тромболиза и транскраниального низкочастотного воздействия УЗ получены в исследовании II фазы CLOTBUST (Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia with Transcranial Ultrasound and Systemic tPA, 2004). В исследование включены 126 пациентов с острым ИИ в течение первых 3 ч его развития. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: с и без использования транскраниального УЗ-воздействия с частотой 2 МГц. Первичной конечной точкой была полная реканализация окклюзированного сосуда (по данным транскраниального дуплексного сканирования), или «драматическое» клиническое улучшение. Вторичной конечной точкой явился процент больных, достигших по истечении 3 мес после ИИ оценки по шкале mRS 0–1 балла. Критериями безопасности были частота симптомных внутримозговых кровоизлияний и летальность. Реканализации удалось достичь 73% пациентов (46% – полной, 27% – частичной) при проведении системного тромболиза с УЗ-усилением. В контрольной группе данный показатель составил 50% (17% – полная, 33% – частичная реканализация). Частота симптомных внутримозговых кровоизлияний составила 3,8% в обеих группах. Таким образом, исследование продемонстрировало относительно высокую клиническую эффективность при сопоставимых с внутривенным тромболизом показателях безопасности.

Вместе с тем проведенное другими авторами исследование TRUMBI (Transcranial Low-Frequency Ultrasound Mediated Thrombolysis in Brain Ischemia Study, 2005), в котором сравнивалась эффективность и безопасность внутривенной тромболитической терапии в комбинации с длительным наружным применением 3 МГц УЗ-датчика, продемонстрировало прямо противоположные результаты. Исследование досрочно прекращено из-за высокого процента геморрагических осложнений (13 из 14 пациентов группы комбинированной терапии) и меньшей частоты реканализации окклюзированной артерии.

Эффективность и безопасность интраартериального воздействия УЗ оценивались в исследовании IMS II (Interventional Management of Stroke II trial, 2008). Комбинированная (внутривенная и интраартериальная) фибринолитическая терапия проводилась 81 пациенту, которая сочеталась (при технической возможности) с эндоваскулярным воздействием УЗ системой EKOS. Частота симптомных внутримозговых кровоизлияний (9,9%), процент летальных исходов (16%) были сопоставимы с ранее опубликованными данными исследования NINDS rtPA. Клиническая реперфузия оценивалась по общепринятой шкале Thrombolysis in Cerebral Infarction score: значение этого показателя 2–3 была зарегистрирована в 81% случаев, а хороший функциональный исход (mRS 0–2 балла) достигнут в 48% случаев. Таким образом, в данном исследовании продемонстрированы благоприятные клинические исходы, сопоставимые с результатами NINDS rtPA с лучшими показателями реперфузии.

Учитывая противоречивые результаты контролируемых исследований, сочетание УЗ-усиления системного или интраартериального тромболиза в настоящее время не рекомендуется в широкой клинической практике.

### Комбинация системного и интраартериального тромболиза

Помимо внутривенного и интраартериального путей введения тромболитика обосновано их совместное применение. При этом процент успешной реканализации возрастает до 67,5%. Подобный подход нашел свое отражение в так называемой bridging-концепции (от *англ.* bridge – мост), которая заключается в назначении пациенту внутривенной фибринолитической терапии rtPA, с последующим проведением ангиографии, и при отсутствии реканализации ИА – интраартериальное введение тромболитика. Данный подход в значительной степени способен устранить негативные эффекты отсрочки эндоваскулярной терапии, во многом обуславливающие недостаточную эффективность селективного тромболиза.

В ряде небольших пилотных исследований оценивались эффективность и безопасность комбинированной фибринолитической терапии с использованием низких доз rtPA. Так, ретроспективный анализ 20 пациентов с ИИ (The Emergency Management of Stroke Bridging trial, 1999), получивших в течение первых 3 ч комбинированную фибринолитическую терапию, продемонстрировал высокую эффективность данного подхода: несмотря на исходную выраженность неврологических нарушений (средняя оценка по шкале NIHSS при поступлении составила 21 балл), половина пациентов достигла отличного функционального исхода (0–1 балл по шкале mRS).

Следующим, более крупным исследованием по оценке безопасности и эффективности комбинированной тромболитической терапии являлось исследование

IMS (The Interventional Management of Stroke study, 2007). В исследование были включены 80 пациентов от 18 до 80 лет с ИИ (с выраженностью неврологическими нарушениями в 10 баллов и более по шкале NIHSS) в течение первых 3 ч от развития симптоматики. Пациентам назначался rtPA внутривенно в дозе 0,6 мг/кг (максимальная дозировка 60 мг) в течение 30 мин с последующим дополнительным интраартериальным введением rtPA (до 22 мг) в структуру тромба. Средняя оценка по шкале NIHSS при поступлении составила 18 баллов, частота симптомных внутримозговых кровоизлияний – 6,3%. Процент летальных исходов через 3 мес после ИИ составил 16%, что являлось сопоставимым с данными предыдущих исследований (например, NINDS rtPA, где данный показатель в группе плацебо составил 24%, в группе rtPA – 21%). Успешная реперфузия (TICI 2–3) наблюдалась в 56% случаев. Хорошего клинического исхода (оценка по шкале mRS 0–2 бала) удалось достичь в 43% случаев.

Дальнейшее развитие bridging-подход получил в комбинации системного тромболитика с эндоваскулярной механической тромбэктомией.

#### Комбинация системного тромболитика и механической тромбэктомии

Последнее десятилетие можно охарактеризовать как бум различных по механизму средств механической тромбэктомии (аспирации тромба, тромбэкстракции и др.). При этом десятки различных моделей аспираторов тромба, ретриверов, стент ретриверов и ряда других устройств проходили клинические испытания (рис. 4).

Основная группа пациентов, у которых комбинация системного тромболитика и эндоваскулярных вмешательств потенциально более эффективна, чем системный фибринолиз, – это больные с ИИ на фоне проксимальной окклюзии интрацеребральных артерий (интракраниальная часть ВСА, основной ствол СМА, базиллярная артерия) крупными, плохо растворимыми при внутривенном фибринолитическом воздействии тромбами/эмболами.

Несмотря на все многообразие устройств эндоваскулярной тромбэктомии, в конце 2014 г. только два – MERCI и Penumbra – получили одобрение FDA. Дозаказательная база эффективности ретривера MERCI основывалась на исследованиях MERCI и multi MERCI, при которых тромбэктомия проводилась пациентам с ИИ в течение 8 ч после развития симптоматики на фоне окклюзии средней мозговой артерии (исследование MERCI) и артерии более крупного калибра (исследование multi MERCI). Исследователям удалось продемонстрировать высокую степень реканализации – 46 и 57% соответственно.

Еще больший процент реканализации – 82% – отмечался при использовании устройства аспирации тромба Penumbra у пациентов в течение 8 ч ИИ (The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators, 2009). Вместе с тем, несмотря на

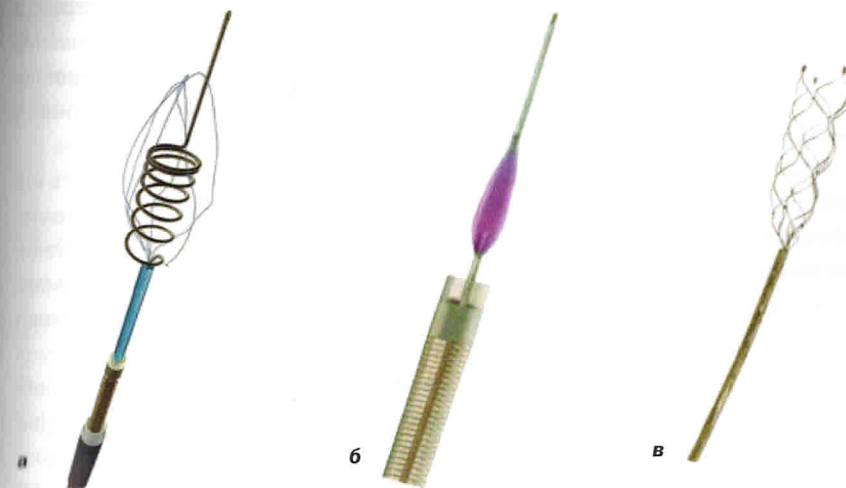


Рис. 4. Современные модели для механической тромбэктомии: а) MERCI; б) Penumbra; в) Solitaire FR.

впечатляющие показатели реканализации, использование как MERCI, так и Penumbra было сопряжено с недостаточно высоким процентом пациентов, достигших хорошего функционального исхода (36% в исследовании MERCI и 25% – Penumbra), а также существенными показателями летальности (34% при использовании MERCI, 33% – Penumbra). Следует подчеркнуть, что при проведении системного тромболитика при не столь высоких показателях реканализации удавалось достичь существенно большего процента случаев с хорошим функциональным исходом и значительно меньшего показателя летальности.

В 2012 г. международное исследование IMS III, направленное на доказательство эффективности и безопасности комбинации системного тромболитика rtPA в сочетании с любым эндоваскулярным вмешательством (интраартериальное введение фибринолитика, тромбэктомия и их комбинация) в сравнении с системным тромболитиком, было прекращено: на этапе предварительной оценки данных исследователи не смогли доказать преимущества bridging-подхода перед системным тромболитиком. В течение следующих 2-х лет проведен анализ нейтральных результатов данного исследования. В качестве основных причин последних можно выделить: позднее начало интервенционных методик (среднее время от поступления пациента в стационар до начала ангиографии превышало 2 ч), применение устройств для тромбэктомии первых поколений, а также недостатки протоколов ангиовизуализации (недостаточное использование КТ- или МР-ангиографии для

диагностики окклюзии проксимальных отделов интрацеребральных артерий, а также состояние коллатерального кровотока) и нейровизуализации (использование только КТ при поступлении пациента без применения методик визуализации пенумбры при решении вопроса о продолжении реперфузионного лечения у пациентов после 4,5 ч ИИ).

Современные возможности нейровизуализации, позволяющие получать информацию о функциональном состоянии пораженного участка мозга, определяемого при помощи диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ) и КТ-/МР-перфузии, теоретически могут позволить расширить рамки окна терапевтических возможностей, учитывая индивидуальные диффузионно-перфузионные характеристики МРТ пациентов с ИИ.

Методы ДВ-МРТ и КТ-/МР-перфузии, визуализируя, соответственно, зону биоэнергетического повреждения и сниженного кровотока, позволяют демонстрировать наличие функционально жизнеспособного вещества мозга – пенумбры – и дальнейшее увеличение размеров инфаркта при отсутствии адекватной реперфузионной терапии. Однако по мере накопления знаний ученые пришли к мнению, что простое несоответствие между объемом гипоперфузии по той или иной перфузионной карте (при МР-перфузии) и очагом ишемического повреждения, по ДВ-МРТ, не является пенумброй, поскольку визуализируемая зона гиперинтенсивного сигнала на ДВ-МРТ может включать в себя не только необратимо измененную мозговую ткань, имеющую биоэнергетические нарушения, но и зону деполаризации, т.е. частично пенумбру. Та же неоднозначность касается и данных перфузионных методик: несмотря на самую высокую чувствительность, перфузионный дефицит по карте, отражающей удлинение среднего времени прохождения контраста, включает в себя не только значимое падение мозгового кровотока, но и зону олигемии, в которой степень снижения кровотока никогда не приведет к некрозу. Таким образом, размеры зоны ишемической полутени по модели «несовпадения» между размерами повреждения мозга, по данным ДВ-МРТ, и перфузионных нарушений, по данным МР-перфузии, могут быть как переоценены по данным ДВ-МРТ, так и недооценены по результатам ДВ-МРТ.

Несмотря на это, указанная зона «несовпадения» (mismatch) может служить более или менее адекватной моделью наличия или отсутствия области ишемической полутени (пенумбры), а также ее размеров. На основании результатов работ по совместному использованию МРТ-исследования в стандартных режимах, а также ДВ-МРТ и МР-перфузии у больных с ИИ, Р.А. Barber и соавт. (1998) выделили 6 паттернов соотношения наличия и размеров повреждения вещества мозга:

- размер поражения по данным МР-перфузии больше, чем по ДВ-МРТ;
- повреждения по данным МР-перфузии и ДВ-МРТ приблизительно одинаковы по размерам;

- повреждение по данным МР-перфузии меньше, чем по ДВ-МРТ;
- наличие очага повреждения по данным ДВ-МРТ при отсутствии зон гипоперфузии на МР-перфузии;
- наличие зоны гипоперфузии по данным МР-перфузии без признаков повреждения по ДВ-МРТ;
- отсутствие повреждения по данным МР-перфузии и ДВ-МРТ, несмотря на наличие неврологического дефицита.

Выделение подобных МРТ-паттернов при ИИ имело своей целью повышение эффективности терапевтических вмешательств и прежде всего тромболитического за пределами стандартного 4,5-часового терапевтического окна. Небольшие рандомизированные исследования DEFFUSE (Diffusion-weighted Imaging Evaluation For Understanding Stroke Evolution, 2006) и EPITHET (EchoPlanar Imaging THrombolysis Evaluation Trial, 2008) посвящены нейровизуализационным аспектам тромболитической терапии. Так, в исследовании DEFFUSE, проведенном на 74 пациентах с ИИ (в терапевтическом окне использования rtPA от 3 до 6 ч), продемонстрировано, что ранняя реперфузия сопряжена с клиническим улучшением у пациентов, у которых объем поражения по МР-перфузии превышал размеры повреждения по ДВ-МРТ (OR – 5,4;  $p=0,039$ ). Вместе с тем клинического улучшения не зарегистрировано у пациентов, не имевших зоны несоответствия между МР-перфузией и ДВ-МРТ, даже при эффективной ранней реперфузии. Более того, у пациентов с так называемым злокачественным профилем МРТ (зона поражения по ДВ-МРТ превышает объем перфузионных нарушений) чаще регистрировались фатальные внутримозговые кровоизлияния на фоне реперфузионной терапии. В исследовании EPITHET, проведенном с участием 101 пациента с ИИ (в терапевтическом окне использования rtPA от 3 до 6 ч), показано, что у пациентов, имевших зону несоответствия по МРТ, тромболитическая терапия чаще приводила к полной реканализации окклюзированной СМА и, в свою очередь, ассоциировалась как с меньшим ростом инфаркта головного мозга ( $p=0,001$ ), так и с клиническим и неврологическим улучшением ( $p<0,05$ ) по сравнению с плацебо.

На основании полученных данных, с одной стороны, стал неоспоримым факт необходимости учета данных нейровизуализации пенумбры при решении вопроса о реперфузионном лечении за пределами окна терапевтических возможностей системного тромболитического, с другой стороны, было обосновано создание компьютерных программ автоматического подсчета объемов ядра ишемии и ишемической полутени на основании сопоставления данных КТ/МРТ и КТ/МРТ-перфузии, активное внедрение которых дало определенные положительные результаты.

Дальнейшее развитие технологий внутрисосудистых вмешательств в остром периоде ИИ привело к созданию и внедрению стентов ретриверов Solitaire и

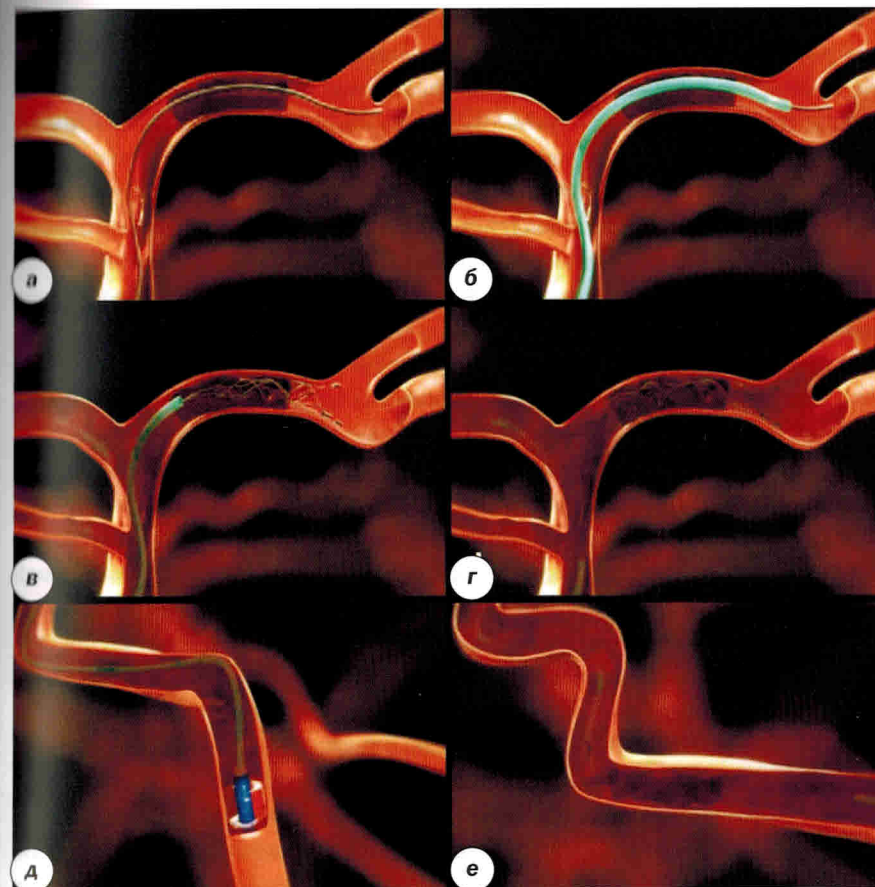


Trevo, продемонстрировавших лучшие показатели эффективности и безопасности по сравнению с ретривером MERCI. Так, в исследовании SWIFT у 61 и 58% пациентов, которым была проведена тромбэктомия системой Solitaire, достигнута реканализация окклюзированной СМА и достигнут хороший функциональный исход соответственно по сравнению с 24 и 33% группы MERCI ( $p < 0,001$ ). При этом летальность в течение 90 суток была также ниже в группе Solitaire и составила 17% по сравнению с 38% пациентов группы MERCI ( $p = 0,001$ ).

Аналогичные результаты получены в исследовании TREVO 2, в котором удалось достичь показателя реканализации 86%, используя систему тромбэктомии Trevo. При этом механическая тромбэктомия с использованием ретривера multi MERCI была сопряжена с полной реканализацией у 60% пациентов. Хорошего функционального исхода удалось достичь у 40 и 22% пациентов группы TREVO 2 и MERCI соответственно ( $p = 0,01$ ), при этом зарегистрировано статистически недостоверное увеличение частоты летальных исходов на фоне использования системы Trevo 2 по сравнению с multi MERCI.

Таким образом, обе системы для механической тромбэктомии Solitaire и Trevo 2 продемонстрировали лучшие показатели эффективности и безопасности по сравнению с MERCI. Появление устройств для тромбэктомии нового поколения (прежде всего Solitaire; рис. 5), а также устранение методологических недостатков исследования IMS III (прежде всего в отношении времени назначения эндоваскулярных вмешательств и применения методик визуализации пенумбры) привели к революционному пересмотру тактики лечения пациентов с ИИ на фоне проксимальной окклюзии интрацеребральных артерий: в первой половине 2015 г. опубликованы результаты 7 контролируемых исследований, доказавших эффективность и безопасность комбинации системного тромболизиса rtPA с последующим эндоваскулярным вмешательством (интраартериальным введением тромболитика и механической тромбозэкстракцией/тромбэктомией).

Первые положительные результаты комбинации системного тромболизиса и эндоваскулярных методов реперфузии получены в мультицентровом, рандомизированном исследовании III фазы MR CLEAN (2015). В исследование были включены 500 пациентов с ИИ на фоне окклюзии проксимальных отделов интрацеребральных артерий (средний возраст 65 лет). Пациентам основной группы назначалась стандартная медикаментозная терапия (включая rtPA), на фоне которой в течение первых 6 ч от инсульта производилось эндоваскулярное вмешательство (с помощью любого доступного современного устройства для тромбэктомии). В контрольной группе пациентам проводилась стандартная медикаментозная терапия (включая rtPA). Пациентам, включенным в исследование, в 89% случаев был проведен системный тромболизис до рандомизации,



**Рис. 5. Этапы эндоваскулярной механической тромбэктомии с использованием стента ретривера Solitaire:**

- а) установка проводника дистальнее места тромботической закупорки сосуда;
- б) проведение микрокатетера по проводнику дистальнее места тромботической закупорки сосуда;
- в) удаление микрокатетера и начало расправления стента внутри тромба;
- г) полное расправление стента внутри тромба;
- д) установка баллонного окклюдера проксимальнее места закупорки сосуда;
- е) удаление стента с тромбом.

в 81,5% при проведении эндоваскулярных вмешательств использовались стенты ретриверы. Первичной конечной точки – уровня функциональной независимости 0–2 балла по шкале mRS – через 3 мес после инсульта достигли 32,6% пациентов основной группы и 19,1% пациентов группы контроля (ОР – 1,67; 95% ДИ: 1,2–2,3;