

## PART 2

## Acute ischemic stroke (ais)

Acute ischemic stroke (AIS) is a common disorder with almost 700000 new or recurrent events per year in the United States. The risk of AIS varies by region, with the highest incidence occurring in the so-called stroke belt in the southern part of the country [1]. The risk of AIS varies among African Americans, Latinos, and Caucasians, with the highest risk in African Americans. The risk of AIS increases with age, and the ageing of the US population portends an increase in AIS incidence and prevalence over the next several decades, despite increasingly effective efforts to treat stroke risk factors and the use of other preventive strategies [2]. The incidence of AIS is also increasing in many other countries, largely related to potentially modifiable risk factors, especially in the developing world [3]. The incidence of AIS is also greater among women beginning with an increased risk in the perimenopausal period and continuing into older age groups [4,5]. The looming increase in AIS patients in the United States and around the world makes it incumbent that better acute therapies be developed and implemented to improve outcomes of AIS patients.

The pathophysiology of AIS is both simple and complex. Simple in that the initiating event is the occlusion of an intracranial or neck blood vessel that in most cases impairs blood flow to a portion of the brain, leading to infarction of brain tissue in the part of the brain supplied by that blood vessel. The vessel occlusion can occur in relationship to a local vessel occlusion typically in patients with intracranial atherosclerosis, artery to artery embolization typically from an internal carotid artery (ICA) plaque, or secondary to embolization of a clot from the heart to a brain vessel as exemplified by atrial fibrillation. The process of ischemic brain injury is complex because many different cellular consequences occur when cerebral blood flow (CBF) is substantially reduced or absent (Fig. 1) [6]. The ischemic cascade at a cellular level induced by reduced/absent CBF has been studied for decades, and many different pathways have been identified. The consequences of brain ischemia differ in white and gray matter, so the temporal evolution in these brain regions may differ as may approaches to neuroprotection. Some components of the ischemic cascade are activated early after the onset of ischemic injury and others at later time points [7]. It must be recognized that the mechanisms of ischemic injury are different in brain regions with little or no residual CBF than in regions with more modest reductions. The temporal evolution of ischemic injury toward irreversibil-

## ЧАСТЬ 2

## Острый ишемический инсульт

Острый ишемический инсульт (ОИИ) является распространенным заболеванием, в Соединенных Штатах ежегодно фиксируется около 700 000 новых или повторяющихся случаев. Риск ОИИ варьирует в зависимости от региона, причем самая высокая частота встречается в так называемом «инсультном поясе» в южной части страны [1]. Риск ОИИ варьирует среди афроамериканцев, латиноамериканцев и представителей европеоидной расы, причем самый высокий риск у афроамериканцев. Риск ОИИ увеличивается с возрастом, и старение населения США предвещает увеличение частоты и распространенности ОИИ в течение следующих нескольких десятилетий, несмотря на все усилия по снижению влияния факторов риска развития инсульта и использование других профилактических стратегий [2]. Заболеваемость ОИИ также увеличивается во многих других странах, в значительной степени связана с потенциально модифицируемыми факторами риска, особенно в развивающихся странах [3]. Заболеваемость ОИИ также выше среди женщин, начиная с повышенного риска в перименопаузальном периоде и сохраняющегося в старших возрастных группах [4, 5]. Рост числа пациентов с ОИИ в Соединенных Штатах и во всем мире обуславливает необходимость разработки и применения более эффективных методов лечения острых состояний для улучшения результатов лечения пациентов с ОИИ.

Патофизиология ОИИ проста и сложна одновременно. Простота заключается в том, что инициирующим событием является окклюзия внутрисерпного или шейного кровеносного сосуда, при которой в большинстве случаев нарушается кровоток в части мозга. Это приводит к инфаркту мозговой ткани в той части мозга, которая получает кровоснабжение из этого сосуда. Окклюзия сосуда может происходить в связи с местной окклюзией сосуда, как правило, у пациентов с атеросклерозом сосудов мозга; артерио-артериальной эмболией, обычно из бляшки внутренней сонной артерии (ВСА); или с вторичной эмболией тромбом из сердца в артерию головного мозга, что мы видим при мерцательной аритмии. Сложность процесса ишемического повреждения головного мозга связана с различными изменениями на клеточном уровне, возникающими при снижении или прекращении церебрального кровотока (ЦК) (рис. 1) [6]. Ишемический каскад на клеточном уровне, индуцированный сниженным / отсутствующим ЦК, изучался в течение десятилетий, и было выявлено много различных механизмов. Последствия ишемии головного мозга в белом и сером веществе мозга различаются, поэтому были определены разные подходы к терапии и нейропротекции. Некоторые компо-

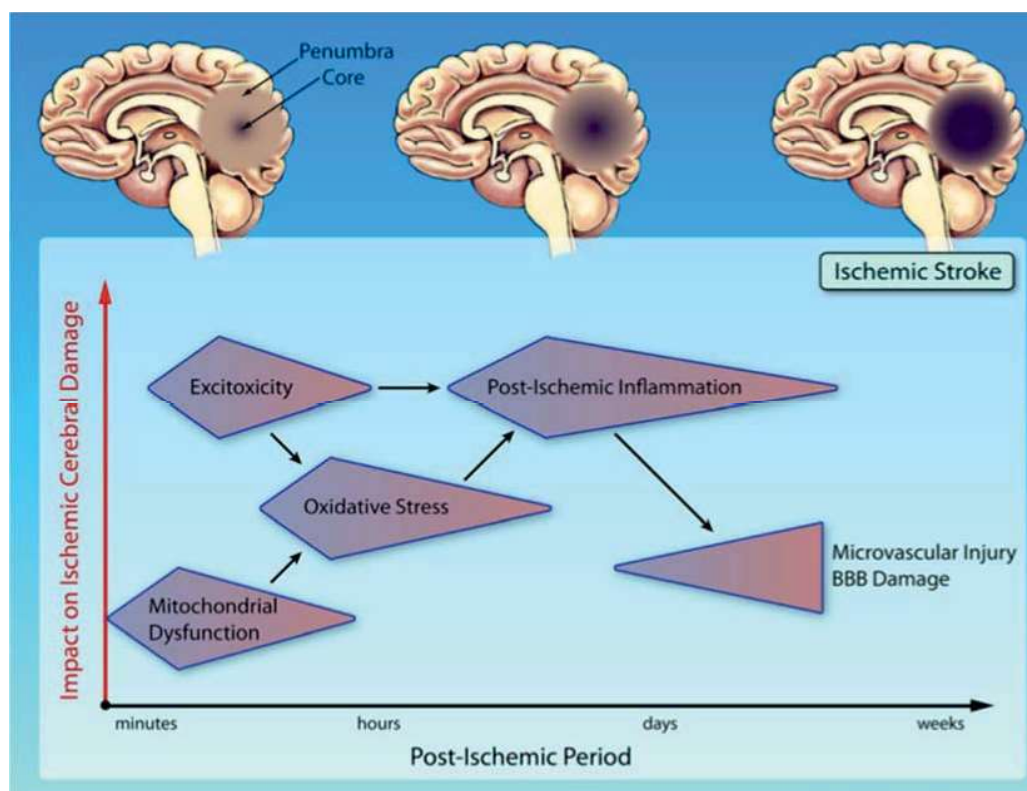


Fig. 1. A schematic representation of the cascade of ischemic injury over time.

Рис. 1. Схематическое изображение каскада ишемического повреждения в динамике.

ity is also different, with the possibility to salvage ischemic brain tissue in regions with an initially moderate CBF reduction because in that region, infarction may not develop for many hours [8]. This potentially salvageable ischemic tissue is termed the ischemic penumbra and is the target of acute stroke therapy because saving all or part of the ischemic penumbra by initiating timely AIS treatment is the basis of acute stroke treatment [9]. Conversely, the ischemic region that has already progressed to irreversibility is called the ischemic core. Both regions can be identified and their extent approximated by advanced computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging techniques that are clinically available [10]. The extent of the ischemic penumbra and core changes over time, with shrinkage of the former and expansion of the latter occurring at varying rates in individual AIS patients with the same location of vascular occlusion. The concept of the ischemic core and penumbra may not be relevant for small-vessel lacunar strokes involving white matter, but seems to be appropriate for both larger vessel occlusions secondary to local atherosclerosis or cardiac embolism. Important factors that affect the evolution of the ischemic core and penumbra include temperature, metabolic factors such as glucose, and collateral blood supply to the affected brain region [11]. Interventions such as quickly re-

ненты ишемического каскада активируются сразу после начала ишемического повреждения, а другие — в более поздние сроки [7]. Следует признать, что механизмы ишемического повреждения в областях мозга с низким или нулевым остаточным ЦК отличаются от таковых в регионах с менее сильным снижением ЦК. Время до развития необратимого ишемического повреждения также различается, что дает возможность спасти ишемизированную ткань мозга в областях с изначально умеренно сниженным ЦК, так как инфаркт в этой области может не развиваться в течение многих часов [8]. Ишемизированная ткань, которую можно спасти, называется ишемической полутенью и является целью терапии острого инсульта, поскольку сохранение всей или части ишемической полутени путем своевременного начала лечения ОИИ является основой лечения острого инсульта [9]. И наоборот, ишемическая область, в которой произошли необратимые повреждения, называется ишемическим ядром. С помощью современных и доступных методов компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии можно идентифицировать обе области и определить их приблизительную протяженность [10]. Соотношение ишемической полутени и ядра изменяется с течением времени, причем сужение первой и расширение последнего происходит с различной скоростью и индивидуально для каждого пациента с ОИИ при одинаковом расположе-

establishing CBF to the ischemic region, enhancing collateral blood flow, and drugs targeted at the ischemic cascade can also affect the evolution of the ischemic penumbra/cascade and form the basis of AIS therapies that have been and will be developed. Currently, AIS has entered a golden age brought about by a confluence of factors, including an enhanced understanding of the basic pathophysiology of focal ischemic brain injury, improved acute stroke imaging, the proven efficacy of both intravenous and intra-arterial (IA) therapies to restore blood flow, and improving care delivery systems to allow for the expeditious treatment of AIS patients.

### Acute ischemic stroke therapies

In a typical large-vessel anterior circulation ischemic stroke, 1.9 million neurons, 14 billion synapses, and 12 km (7.5 miles) of myelinated fibers are destroyed every minute treatment is withheld. Brain infarction from stroke leads to functional disability and death, making AIS an emergency that requires hyper acute treatment. Historically, AIS therapies, including thrombolysis and endovascular revascularization, have lagged behind substantially as compared with similar treatments in cardiology. The influx of evidence supporting AIS thrombolytic therapy in 1995 versus 1980s for ST-segment–elevation myocardial infarction and in 2015 for EVT versus 1990s for acute coronary balloon angioplasty serves as some striking examples of the historical gap between these 2 vascular subspecialties. However, with the recent results of several clinical trials, the era of acute stroke endovascular revascularization has begun. Acute stroke therapies use a similar paradigm to acute myocardial infarction: recanalize the occluded artery to restore perfusion to tissue that remains salvageable. Available AIS reperfusion treatments include intravenous thrombolysis (IVT) and EVT.

### Endovascular therapy

EVT for AIS has undergone a major evolution since its origins back in the 1980s when it was purely based on the IA administration of thrombolytic agents directly into the clot. Potential benefits from this treatment were shown initially in nonrandomized studies, but it was not until the 1990s that the PROACT-I trial randomized patients with angiographically documented M1 and MCA—second segment occlusions to receive either IA recombinant prourokinase or placebo within 6 hours from stroke symptom onset [12]. IA recombinant prourokinase was associated with higher recanalization rates than placebo without a significantly increased incidence of ICH. A subsequent phase III study (PROACT-II)

нии сосудистой окклюзии. Концепция ишемического ядра и полутени, возможно, не правомочна при окклюзии мелких сосудов с развитием лакунарных инсультов при ишемии белого вещества, но, вероятно, применима при окклюзии крупных сосудов вследствие атеротромбоза или тромбоэмболии. Важными факторами, влияющими на развитие ишемического ядра и полутени, являются: температура, метаболические факторы, такие как глюкоза, и коллатеральное кровоснабжение пораженной области мозга [11]. Также на развитие ишемической полутени / каскада могут влиять такие вмешательства, как быстрое восстановление ЦК в ишемической области, усиление коллатерального кровотока и медикаментозная терапия. Они лежат в основе лечения ОИИ и продолжают развиваться. Сегодня наступил золотой век в лечении ОИИ, это обусловлено многими факторами, в том числе более глубоким пониманием патофизиологии очагового ишемического повреждения головного мозга, улучшением визуализации острого инсульта, доказанной эффективностью внутривенной и внутриартериальной (IA) терапии, направленной на восстановление кровотока, а также совершенствованием системы медицинской помощи, позволяющей незамедлительно начать лечение больного с ОИИ.

### Терапия ОИИ

При типичном ишемическом инсульте с окклюзией крупной артерии (ОКА) переднего сосудистого бассейна при отсутствии лечения каждую минуту разрушаются 1,9 млн нейронов, 14 млрд синапсов и 12 км миелиновых волокон. Инфаркт мозга от инсульта приводит к инвалидизации и смерти, что делает ОИИ критическим состоянием, требующим максимально неотложного лечения. Исторически сложилось так, что методы лечения ОИИ, включая тромболитическую терапию (ТЛТ) и эндоваскулярную реваскуляризацию, значительно отставали от аналогичных методов лечения в кардиологии. Выявление доказательств, подтверждающих эффективность ТЛТ при ОИИ в 1995 г. по сравнению с 1980-ми годами при инфаркте миокарда с подъемом сегмента *ST* и в 2015 г. для эндоваскулярной терапии (ЭВТ) по сравнению с 1990-ми годами для острой коронарной баллонной ангиопластики, служит ярким примером исторического разрыва между этими двумя сосудистыми дисциплинами. Однако благодаря недавним результатам нескольких клинических исследований началась эра эндоваскулярной реваскуляризации острого инсульта. В терапии острого инсульта применяется парадигма, аналогичная таковой при остром инфаркте миокарда: реканализация артерии при закупорке для восстановления перфузии в жизнеспособной ткани. Доступные реперфузионные процедуры при ОИИ включают внутривенный тромболитический (ВВТ) и ЭВТ.



randomized 180 patients with AIS of <6 hours duration and angiographically proven proximal MCA occlusion to receive IA recombinant prourokinase plus heparin versus heparin alone [11]. Despite an increased incidence of early sICH (10.2%), patients treated with recombinant prourokinase had higher recanalization rates (66% versus 18%;  $P < 0.001$ ) and were significantly more likely to be independent at 90 days (40% versus 25%;  $P = 0.04$ ). The positive results of this trial stimulated the exploration of other EVT recanalization approaches. Some of the proposed approaches included microwire manipulation of the clot, balloon angioplasty, manual aspiration of the clot, and the combination of IV, IA tPA, and low energy ultrasound, but none of them succeeded.

### Initial evt approaches

The era of clot retrievers was launched with the FDA approval of the MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia) retriever in 2004. This approval was supported by the MERCI and multi-MERCI trials, a set of prospective, nonrandomized, multicenter, and single-arm trials designed to test the safety and efficacy of this device in large-vessel AIS patients with  $\leq 8$  hours of stroke symptoms. Successful recanalization rates (Thrombolysis in Myocardial Infarction score 2 and 3) were lower than expected, with percentages ranging from 48 to 57 with MERCI only and 60 to 69 with MERCI in combination with adjunctive therapies. Although the proportion of favorable clinical outcomes tended to be higher and mortality rates lower with better degrees of recanalization, no significant difference was found when compared with controls from PROACT-2 [13]. The FDA cleared a second first-generation device for AIS, the Penumbra Clot Aspiration system, in 2008 based on the results of the Penumbra Pivotal Stroke Trial [12]. This prospective multicenter single-arm study evaluated the safety and effectiveness of the penumbra system in the revascularization of large-vessel AIS patients presenting within 8 hours from symptom onset. Thrombolysis in Myocardial Infarction 2 or 3-reperfusion was achieved in 81.6% of patients without an increased risk of sICH (11.2%) when compared with historical controls, documenting both device efficacy and safety. However, despite the higher revascularization rates, only 27.7% were clinically independent at 90 days compared with 40% in the control arm of PROACT II.

### Stent retrievers

Uncertainty as to whether such recanalization could translate in better neurological outcomes in AIS led to the development of second-generation devices, the stent retrievers. The 2 main retrievable stent systems developed are the Solitaire

### Эндоваскулярная терапия

ЭВТ при ОИИ претерпела серьезные изменения с момента своего возникновения в 1980-х годах, когда она была основана исключительно на внутривенном введении тромболитических агентов непосредственно в тромб. Потенциальные преимущества этого лечения были первоначально показаны в нерандомизированных исследованиях, но только в 1990-х годах в исследовании PROACT-I были рандомизированы пациенты с ангиографически подтвержденными окклюзиями M1/M2 сегментов средней мозговой артерии (СМА) для лечения IA рекомбинантной проурокиназой или плацебо в течение 6 ч с момента появления симптомов инсульта [12]. Введение IA рекомбинантной проурокиназы приводит к лучшей реканализации, чем плацебо, без значительного увеличения частоты малых внутримозговых кровоизлияний (мВМК). В последующем исследовании III фазы (PROACT-II) было рандомизировано 180 пациентов с ОИИ продолжительностью менее 6 ч и ангиографически доказанной окклюзией проксимального отдела средней мозговой артерии (СМА) для получения IA рекомбинантной проурокиназы в комбинации с гепарином по сравнению с одним гепарином [11]. Несмотря на повышенную частоту ранних мВМК (10,2%), пациенты, получавшие рекомбинантную проурокиназу, имели более высокие показатели реканализации (66% против 18%;  $p < 0.001$ ) и значительно чаще не нуждались больше в медицинской помощи через 90 дней (40% против 25%;  $p = 0.04$ ). Положительные результаты этого исследования послужили стимулом к изучению других подходов к реканализации ЭВТ. Некоторые из предложенных подходов включали проводниковую реканализацию тромба, баллонную ангиопластику, мануальную аспирацию тромба и комбинацию тканевого активатора плазминогена (тАП) в/в, IA и ультразвука слабой мощности, но ни один из них не увенчался должным успехом.

### Изначальное применение ЭВТ

Эпоха катетеров для извлечения тромбов началась с одобрения FDA катетера MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia<sup>1</sup>) в 2004 г. Это одобрение базировалось на результатах исследований MERCI и multi-MERCI, серии проспективных, нерандомизированных, многоцентровых и неконтролируемых исследований, предназначенных для проверки безопасности и эффективности этого устройства у пациентов с ОИИ в крупных сосудах с симптомами инсульта  $\leq 8$  ч. Успешные показатели реканализации (TIMI score - 2 и 3 балла) были ниже, чем ожидалось, в процентном отношении : от 48 до 57 толь-

<sup>1</sup> Механическое удаление эмбола при церебральной ишемии.

(Medtronic) and Trevo (Stryker Neurovascular), both FDA approved in 2012. Unlike the detachable stents widely used in cardiology, the stent retrievers are characterized by being nondetachable, allowing for stent deployment within the clot for thrombus embedment and quick restoration of flow and subsequent clot removal. The safety and efficacy of this new technology was rapidly tested in several randomized trials that compared it directly to the first-generation devices [13-15]. The recanalization rates in these trials ranged from 61% to 87.5% for Solitaire and 91.7% to 92% for Trevo [16]. Both of these devices demonstrated high rates of good clinical outcomes as measured by the mRS at 90 days, 40% and 58% for Trevo and Solitaire, respectively [14]. Concomitantly, several landmark endovascular trials tested first- and, to a lesser extent, second-generation devices versus medical therapy in large populations of IV tPA-eligible patients. The IMS-III trial (Interventional Management of Stroke III) enrolled 656 participants to IV tPA within 3 hour from stroke onset with or without additional EVT  $\leq 7$  hours. As CTA and newer generation devices became more readily available in stroke centers, these technologies were implemented later in the course of the study to improve patient selection and treatment. Unfortunately, premature halting of the trial occurred, and no significant difference in clinical outcomes at 90 days was found across treatment groups (38.7% for IVT only and 40.8% IVT and EVT,  $P=0.25$ ). SYNTHESIS (Synthesis Expansion: A Randomized Controlled Trial on IA Versus IV Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke) randomized 362 AIS patients within 4.5 hours from symptom onset to receive IVT or EVT, which included IA tPA, mechanical clot disruption, or retrieval or a combination of these. At 3 months, only 30.4% of patients in the EVT group versus 34.8% treated medically had little or no disability (adjusted odds ratio 0.71;  $P=0.16$ ). MR-RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots using Embolectomy) randomized patients with anterior circulation LAO presenting within 8 hours from onset of symptoms to receive either EVT or IVT. Patients were also stratified based on favorable or nonpenumbral pattern. The recanalization rates were low, likely related to the use of first-generation devices, and no significant difference in functional outcomes at 90 days was appreciated, even after stratification. Although valuable preliminary data for the assessment of EVT in AIS was obtained, these trials had several limitations, including treatment delays, unstructured workflow, minimal use of stent retrievers, and lack of imaging-based selection to prove LAO, as well as to exclude patients with large areas of irreversible brain

ко при применении MERCI и от 60 до 69 при сочетании MERCI с дополнительной терапией. Хотя доля благоприятных клинических исходов, как правило, была выше, а показатели смертности ниже при лучшей степени реканализации, не было обнаружено существенного различия по сравнению с контрольной группой из PROACT-2 [13]. В 2008 г. FDA дало разрешение на использование при ОИИ устройства первого поколения - системы аспирации тромба Penumbra, основываясь на результатах исследования Penumbra Pivotal Stroke [12]. В этом проспективном многоцентровом неконтролируемом исследовании оценивали безопасность и эффективность системы Penumbra при реваскуляризации в течение 8 ч после появления симптомов у пациентов с ОИИ и окклюзией в крупных сосудах. Успешный тромболитиз (TIMI score - 2 и 3 балла) был достигнут у 81.6% пациентов без повышения риска мВМК (11.2%) по сравнению с ретроспективными данными, что подтвердило как эффективность, так и безопасность устройства. Однако, несмотря на более высокие показатели реваскуляризации, только 27.7% пациентов не нуждались больше в медицинской помощи через 90 дней по сравнению с 40% в контрольной группе PROACT II.

#### Стент-ретривер

Неопределенность результатов данного метода реканализации (может ли она привести к улучшению клинических неврологических исходов при ОИИ?) привела к разработке устройств второго поколения - стентов-ретриверов. Двумя основными разработанными системами стентов-ретриверов являются Solitaire (Medtronic) и Trevo (Stryker Neurovascular), оба одобрены FDA в 2012 г. В отличие от обычных стентов, широко используемых в кардиологии, стент-ретриверы характеризуются тем, что они не являются отсоединяемыми, что позволяет устанавливать стенты в месте тромба для захвата тромба и быстрого восстановления кровотока, с последующим удалением. Безопасность и эффективность этой новой технологии была быстро проверена в нескольких рандомизированных исследованиях, в которых она сравнивалась с устройствами первого поколения [13-15]. Частота реканализации в этих исследованиях варьировала от 61 до 87.5% для Solitaire и от 91,7 до 92% для Trevo [16]. Оба эти устройства продемонстрировали хорошие клинические результаты, которые были измерены с помощью модифицированной шкалы Рэнкина через 90 дней, 40 и 58% для Trevo и Solitaire соответственно [14]. Одновременно в нескольких знаковых эндоваскулярных исследованиях были протестированы устройства первого и, в меньшей степени, устройства второго поколения по сравнению с медикаментозной терапией в больших популяциях пациентов, подходя-

damage. As a consequence of these trials, pessimism spread in the stroke community.

### Second-generation stent retriever trials

Several new trials were initiated, and the first to be completed in 2014 was MR CLEAN [16]. In this study, 500 patients with documented anterior circulation LAO on CTA presenting within 6 hours from stroke onset were enrolled to receive EVT or usual care alone. Stent retrievers were used in 81.5% patients, and tPA was administered in 90.6% of patients assigned to the EVT group and control group, respectively. An absolute difference of 13.5% points (adjusted odds ratio 1.67) in the rate of mRS score 0 to 1 at 90 days in favor of intervention was found, whereas mortality and sICH rates did not significantly differ between groups. The positive results precipitated an early interim analysis of the remaining 4 EVT trials: ESCAPE [17], REVASCAT [18], EXTEND-IA trial (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits—Intra-Arterial) [19], and SWIFT-PRIME [20], which were subsequently prematurely stopped because of positive outcomes. Uniquely, the ESCAPE and EXTEND-IA trials used pre-enrollment imaging to identify a favorable penumbral pattern. Although the ESCAPE investigators used multimodal CT to estimate the degree of adequate collateral circulation as a marker of salvageable penumbra, the EXTEND-IA group used CTP analyzed by the Rapid Processing of Perfusion and Diffusion software. Overall, median onset to groin puncture ranged from 200 to 260 minutes, with a successful revascularization rate of 59% to 88%. A 50% reduction in mortality was noted in the EXTEND-IA and ESCAPE trials, although this finding was not universal. The HERMES trial (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke), a recently published patient-level meta-analysis including 1287 individuals from the 5 EVT landmark trials, confirmed the stunning results. Disability at 90 days was significantly reduced compared with the control group (cOR 2.49, 95% confidence interval 1.76–3.53;  $P < 0.0001$ ). The number needed to treat to reduce disability by at least one level on mRS for each patient undergoing EVT is 2.6, one of the largest effect sizes across all disciplines in medicine. Benefit was irrespective of patients characteristics (elderly, time from onset to randomization  $> 300$  min, individuals not receiving recombinant tPA) and mortality, and sICH did not differ between groups [21]. Two additional EVT trials (THERAPY [The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbral System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke] and THRACE [Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-arterial

щих для лечения тАП в/в. В исследование IMS-III (Interventional Management of Stroke III)<sup>2</sup> было включено 656 участников, которым проводилась тромболитическая терапия (ТЛТ) - тАП в/в в течение 3 ч от начала инсульта с дополнительной ЭВТ  $\leq 7$  ч или без него. Поскольку КТА (компьютерная томографическая ангиография) и устройства нового поколения стали более доступными в инсультных центрах, эти технологии были внедрены позже в ходе исследования, чтобы улучшить отбор пациентов и лечение. К сожалению, исследование было преждевременно остановлено и не было обнаружено значительных различий в клинических исходах через 90 дней в группах лечения (38.7% только для ВВТ и 40.8% для ВВТ и ЭВТ,  $p = 0.25$ ). SYNTHESIS (Synthesis Expansion: A Randomized Controlled Trial on IA Versus IV Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke)<sup>3</sup> рандомизировало 362 пациента с ОИИ в течение 4.5 ч с момента появления симптомов на предмет получения ВВТ или ЭВТ, которые включали в/а тАП, механическое разрушение сгустка, или извлечение, или их комбинацию. Через 3 мес только 30.4% пациентов в группе ЭВТ по сравнению с 34.8%, получавших медицинское лечение, имели небольшую инвалидность или не имели ее (скорректированное отношение шансов 0.71;  $p = 0.16$ ). MR-RESCUE (Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots using Embolectomy)<sup>4</sup> включало рандомизированных пациентов с окклюзией крупных артерий (ОКА) переднего бассейна в течение 8 ч с момента появления симптомов для получения ЭВТ или ВВТ. Пациенты также были стратифицированы по благоприятному типу или типу без полутеневой зоны. Частота реканализации была низкой, вероятно, связана с использованием устройств первого поколения, и не было отмечено значительного различия в функциональных результатах через 90 дней, даже после стратификации. Хотя были получены ценные предварительные данные для оценки ЭВТ в ОИИ, эти испытания имели несколько ограничений, включая задержки лечения, неструктурированный рабочий процесс, минимальное использование стентов-ретриверов и отсутствие выбора на основе визуализации для доказательства ОКА, а также для исключения пациентов с большими областями необратимого повреждения головного мозга. В результате этих испытаний в кругу тех, кто имеет дело с инсультами, распространились пессимистические настроения.

<sup>2</sup> Интервенционное лечение инсульта III.

<sup>3</sup> Рандомизированное контролируемое исследование эффективности в/а тромболитика против в/в тромболитика при остром ишемическом инсульте.

<sup>4</sup> Механическое извлечение и реканализация сгустков при инсульте с использованием эмболектмии.



Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke)) [22] with promising results presented at the European Stroke Conference in 2015 remain to be published, and others (POSITIVE [Perfusion Imaging Selection of Ischemic Stroke Patients for Endovascular Therapy] and DAWN [Diffusion Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention]) are ongoing with the hope to extend the therapeutic time window  $\leq 12$  and 24 hours, respectively. On the basis of available trials data, IV tPA remains the initial treatment for AIS patients presenting within 4.5 hours from symptoms onset. If an LAO is documented by expedited imaging while the ischemic core remains small, immediate EVT should be pursued  $\leq 6$  hours from stroke onset. Overall,  $< 10\%$  of patients with AIS receive stroke recanalization therapies in the United States, even in communities with highly organized stroke centers [23]. Some challenges to treatment include small-vessel strokes, strokes in evolution, severe strokes from large-vessel occlusion, and the so-called wake-up strokes. Patients who wake up with stroke symptoms or wake-up strokes represent an undertreated subgroup of AIS patients ( $\approx 20\%$ ) who are generally excluded for recanalization therapies because of the unknown time of symptom onset [24]. A series of DEFUSE trials (Diffusion and Perfusion Imaging Evaluation for Understanding Stroke Evolution) [25] have explored the role of perfusion imaging in assessing reversibility of brain ischemia in patients who present at a later time window. DEFUSE-3 is currently enrolling selected AIS patients  $\leq 16$  hours from symptom onset. For those stroke patients who are unable to receive any acute IV or IA therapies, a pivotal element for their care are the so-called stroke units. These organized inpatient stroke wards are staffed by a multidisciplinary team of experts specialized in stroke care and are dedicated to care for AIS patients. Individuals who receive care in stroke units are more likely to be independent, alive, and living at home at 1 year when compared with those who are admitted to alternative forms of care while the duration of hospital stays remain unchanged [26]. Although AIS therapies had lagged behind those in cardiology, AIS treatment has finally gained momentum.

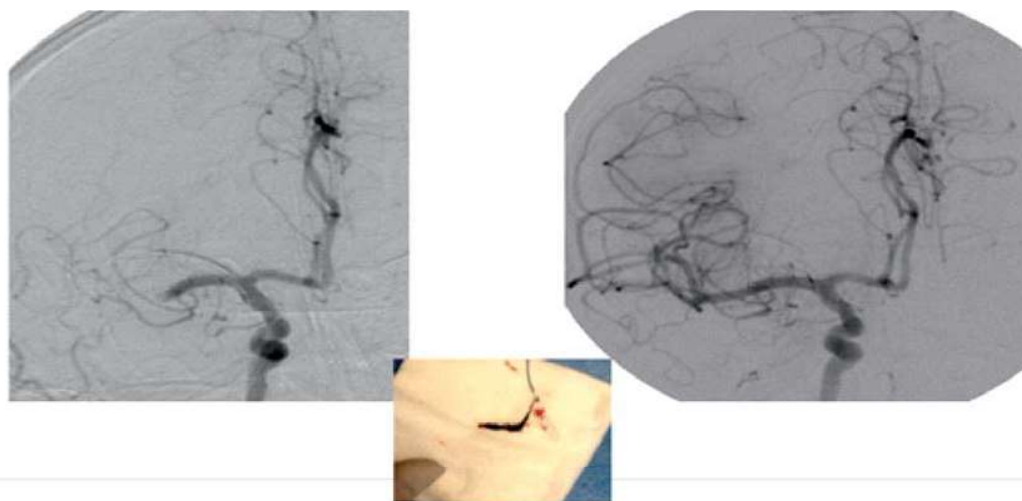
### New ais therapy guidelines

The recent influx of randomized trials has forced a recent AHA/ASA AIS guideline update, which took place in December 2015 for IV thrombolysis and in June 2015 for EVT [21-25]. The EVT AHA/ASA Guidelines recommend pursuing EVT with stent retrievers in all AIS patients who present with-

### Испытания стента-ретривера второго поколения

Было начато несколько новых исследований, и первым в 2014 г. было проведено исследование MR CLEAN [16]. В этом исследовании 500 пациентов с задокументированными ОКА переднего кровообращения на КТА, присутствующими через 6 ч от начала инсульта, были зарегистрированы для проведения только ЭВТ или обычного ухода. Стенты-ретриверы использовались у 81.5% пациентов, а тАП - у 90.6% пациентов, отнесенных к группе ЭВТ и контрольной группе соответственно. Были обнаружены абсолютные различия в 13.5% (скорректированное отношение шансов 1.67) по модифицированной шкале Рэнкина от 0 до 1 за 90 дней в пользу вмешательства, в то время как показатели смертности и ВМК существенно не различались между группами. Положительные результаты ускорили ранний промежуточный анализ оставшихся 4 исследований ЭВТ: ESCAPE [17], REVASCAT [18], EXTEND-IA (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits—Intra-Arterial) [19] и SWIFT PRIME [20], которые впоследствии были преждевременно остановлены из-за положительных результатов. Примечательно, что в испытаниях ESCAPE и EXTEND-IA использовали предварительную визуализацию для определения оптимальной структуры полутени. Хотя исследователи ESCAPE использовали мультимодальную КТ для оценки степени выраженности коллатерального кровообращения в качестве маркера жизнеспособности полутени, которую можно пролечить, группа EXTEND-IA использовала ПКТ (перфузионная компьютерная томография) и программное обеспечение Rapid Processing of Perfusion and Diffusion.

В общем и целом продолжительность от начала пункции варьирует от 200 до 260 мин с долей успешной реваскуляризации от 59 до 88%. Снижение смертности на 50% было отмечено в исследованиях EXTEND-IA и ESCAPE, хотя эти данные не однозначны. Исследование HERMES (Highly Effective Reperfusion evaluated in Multiple Endovascular Stroke), недавно опубликованный мета-анализ, включающий 1287 человек из 5 основных исследований ЭВТ, подтвердили потрясающие результаты. Уровень инвалидизации через 90 дней значительно снизился по сравнению с контрольной группой (отношение шансов - 2.49, 95% доверительный интервал 1.76-3.53;  $p < 0,0001$ ). Число больных, которых нужно пролечить, чтобы уменьшить инвалидизацию, по крайней мере, на один уровень по модифицированной шкале Рэнкина для каждого пациента, подвергающегося ЭВТ, составляет 2.6, что является одним из лучших значений во всех медицинских дисциплинах. Эффективность лечения не зависела от характеристик пациентов (старческий возраст; время от нача-



**Fig. 2. From Severe Stroke to Normal the Next. Thrombus extraction from right MCA.**

**Рис. 2. Нормализация перфузии после извлечения тромба из правой СМА.**

in 6 hours from symptom onset, are  $\geq 18$  years of age, have minimal or no disability at baseline (pre-stroke mRS score 0–1), have a National Institute of Health Stroke Scale score and ASPECTS  $\geq 6$  on arrival, and a documented LVO on admission angiogram (Class I). The guidelines highlight the need for expedited treatment to ensure EVT benefit but recommend against either withholding IV tPA while EVT is being considered or prolonged observation of potential EVT candidates after IV tPA infusion to assess for clinical improvement. As with IV tPA, the EVT guideline is likely to become more inclusive with time, in particular with the advancement of perfusion imaging and devices (Fig. 2).

#### Organizing and implementing systems of care

The recently proven efficacy of IA therapy with stent retrievers and other devices is the most important advance for AIS treatment in 20 years. To best deliver IA therapy to as many AIS patients as possible will require careful planning, and the best approach will vary among cities, regions, and states depending on many factors. For the foreseeable future, the availability of IA device therapy will remain restricted to larger tertiary medical centers because the number of interventionalists capable of performing the procedure is limited, the establishment of an endovascular treatment center requires resources that many smaller hospitals will not have available, and as with many other procedures, there seems to be a relationship between successful performance and case volume [26]. Regional AIS care delivery paradigms will need to be established based on available resources, including the number of endovascular centers, the number and distribution of primary stroke care centers where the initial

ла до рандомизации  $> 300$  мин; отсутствие ТЛТ рекомбинантным тАП) и смертности, а мВМК не различались между группами [21]. Еще будут опубликованы дополнительные данные по двум исследованиям ЭВТ (THERAPY [The Randomized, Concurrent Controlled Trial to Assess the Penumbra System's Safety and Effectiveness in the Treatment of Acute Stroke]<sup>5</sup>) и THRACE [Trial and Cost Effectiveness Evaluation of Intra-arterial Thrombectomy in Acute Ischemic Stroke]<sup>6</sup>) [22] с многообещающими результатами, представленными на Европейской конференции по инсульту в 2015 г., а другие (POSITIVE [Perfusion Imaging Selection of Ischemic Stroke Patients for Endovascular Therapy] и DAWN [Diffusion Weighted Imaging or Computerized Tomography Perfusion Assessment With Clinical Mismatch in the Triage of Wake Up and Late Presenting Strokes Undergoing Neurointervention]) продолжают, и мы рассчитываем на увеличение временного интервала для начала терапии  $\leq 12$  и 24 ч соответственно. На основании полученных в исследованиях данных, тАП в/в остается исходным лечением для пациентов с ОИИ, обращающихся за помощью в течение 4.5 ч после появления симптомов. Если ОКА документируется с помощью ускоренной визуализации, в то время как ишемическое ядро остается небольшим, немедленную ЭВТ следует проводить через 6 ч от начала инсульта. В настоящее время в Соединенных Штатах, даже в районах страны с высокоорганизованными инсультными центрами,  $< 10\%$  пациентам с ОИИ проводят реканализацию пораженного сосуда [23]. Проблемы в лечении вызывают инсульты в малых со-

<sup>5</sup> Рандомизированное параллельное контролируемое исследование оценки безопасности и эффективности системы Penumbra при лечении острого инсульта.

<sup>6</sup> Оценка эффективности внутриартериальной тромбэктомии при остром ишемическом инсульте.



evaluation and treatment of AIS patients with IV tPA can be done, and the local emergency medical transport system. A key question is what should be the preferred destination for AIS patients with an LAO appropriate for IA device therapy when both primary stroke centers and tertiary centers can both be reached relatively quickly [27]. In such a setting, it would be useful for ambulance crew to assess the severity of the AIS and the LAO likelihood by using currently available stroke rating scales and if it is determined that the stroke is likely caused by LAO to proceed directly to the endovascular center [28]. The ambulance crew can be aided by developing technologies, such as telemedicine, that would allow them to interact with a physician remotely who can see the patient with them and help to determine stroke severity by guiding them through an examination such as the National Institute of Health stroke scale [29]. Another developing technology is mobile stroke units that contain a CT scan and sophisticated personnel who interact with a hospital base station [23]. Currently, head CT scans can be performed and IV tPA can be started quickly in such units. It is unlikely that they will be widely available. A balance must be considered between choosing to route the patient to a primary stroke center and starting therapy with IV tPA with an inherent delay in reaching an endovascular center for patients with LAO versus bypassing the primary stroke center and proceeding directly to the endovascular center [24]. Factors that will need to be considered by the EMS system beyond distance and transport time include the rapidity of clinical and imaging evaluation at the primary stroke center, the door-to-needle time, and the door in door out time. If these time metrics are excessive, then routing patients with suspected LAO to an endovascular center and not to a closer primary stroke center may be the appropriate course of action. The development of regional AIS care plans will need to be done individually in different locales, but the basic concept will be to get the patients to the most appropriate treatment center as quickly as possible based on the likelihood of LAO and the other factors that will influence routing decisions.

For centers performing IA device therapy, it is incumbent on them to try to emulate the work flow paradigms as performed in the clinical trials so that appropriate AIS patients are treated as quickly as possible [25]. The best approach to imaging remains to be established but should at least include a head CT scan, CTA, and in some centers CTP [25]. A large ischemic core can be identified by the CT ASPECTS score, excluding patients with scores of  $\leq 5$  as was done in the clinical trials or a large ischemic

судах, прогрессирующие инсульты, тяжелые инсульты при окклюзии крупных сосудов и так называемые инсульты пробуждения. Пациенты с симптомами инсульта при пробуждении или с инсультом пробуждения представляют собой недостаточно хорошо пролеченную подгруппу пациентов с ОИИ ( $\approx 20\%$ ), которым, как правило, не проводится реканализация из-за неизвестной давности появления симптомов инсульта [24]. В серии испытаний DEFUSE (оценка диффузионной и перфузионной визуализации для понимания прогрессирования инсульта) [25] была исследована роль перфузионной визуализации в оценке обратимости ишемии головного мозга у пациентов в более поздние сроки. DEFUSE-3 в настоящее время регистрирует отдельных пациентов с ОИИ  $\leq 16$  ч с момента появления симптомов. Для пациентов, перенесших инсульт и не имевших возможность получить экстренную внутривенную терапию, основное лечение проходит в так называемых инсультных отделениях. Эти организованные стационарные отделения для пациентов, перенесших инсульт, укомплектованы многопрофильной группой экспертов, специализирующихся на лечении инсульта, и предназначены для оказания помощи пациентам с ОИИ. Лица, получающие лечение в инсультных отделениях, с большей вероятностью выживут, будут самостоятельно себя обслуживать дома в течение 1 года по сравнению с теми, кто поступил в другие отделения, несмотря на то что продолжительность пребывания в стационаре у них одинаковая [26]. Развитие терапии ОИИ, отстававшее на фоне успехов в кардиологии, наконец, набрало обороты.

### Современная терапия ОИИ

Данные последних рандомизированных исследований привели к пересмотру рекомендаций по терапии ОИИ АНА/ASA (Американской ассоциации сердца/Американской ассоциации инсульта), что и было сделано в декабре 2015 г. для тромболитика в/в и в июне 2015 г. для ЭВТ [21-25]. Руководство ЭВТ АНА/ASA рекомендует проводить ЭВТ со стент-ретриверами всем пациентам с ОИИ, обратившимся в течение 6 ч после появления симптомов, в возрасте  $\geq 18$  лет, не имеющим или имеющим минимальную инвалидизацию (оценка по модифицированной шкале Рэнкина перед инсультом - 0-1), с оценкой по инсультной шкале Национального института здравоохранения и шкале ASPECTS  $\geq 6$  по прибытии, а также с наличием документально подтвержденной окклюзии крупных сосудов (ОКС) на ангиограмме при поступлении (класс I). В руководстве подчеркивается необходимость скорейшего начала лечения для обеспечения положительного эффекта от ЭВТ, но рекомендуется избегать как отмены тАП в/в, пока рассматривается вопрос о применении ЭВТ, так и длительного

core volume on CTP. Important time metrics that endovascular treatment centers should monitor will include time from emergency department arrival to imaging, time from imaging to start of the endovascular procedure, and time to reperfusion. The trials with the best outcome results also performed the best regarding these treatment metrics. Clinical centers will not replicate the trial results if they do not include patients similar to those in the trials and fail to establish reperfusion in a timely manner.

In other situations, the distance to an endovascular center is much greater, and all AIS patients will initially have to be taken to a primary stroke center or smaller hospital for initial assessment and treatment. Again the use of telemedicine technology will be useful because stroke expertise at a large center can be used to help evaluate the patient and make treatment decisions at the outlying medical center. Currently, most smaller hospitals do not routinely perform CT angiography, but now that EVT is of proven value for proximal vessel occlusions, the availability of CTA will need to increase because a vessel occlusion potentially amenable to endovascular treatment should initiate the rapid transfer of such patients to a center capable of performing the procedure. The telemedicine consultant can help to evaluate the CTA and the head CT scan performed at the outlying hospital to help local personnel decide if there is a proximal vessel occlusion amenable to IA therapy if the ASPECTS score on the head CT scan is compatible with a small to moderate ischemic core, supporting the suitability of the patient for IA therapy. For patients who are not candidates for IA therapy, transfer to a tertiary medical center may not be necessary in many cases, and the patient can then be managed locally with IV tPA in some cases. A transfer if deemed to be appropriate can be done either by helicopter or ambulance, but a major concern is that if the transfer will take several hours and that by the time the patient arrives at the endovascular center, the ischemic core will have enlarged to such an extent that the patient will no longer benefit from IA therapy. From a system-of-care perspective, patients who may be appropriate for IA therapy will need to be rapidly identified and transport times minimized as much as possible so that as many patients as possible will remain candidates for IA therapy. As will be discussed, the development of therapies to impede ischemic core growth that could be used during transfer is an exciting possibility that may substantially increase the percentage of AIS patients subject to long transfer times who might still benefit from IA therapy.

наблюдения для оценки клинического улучшения за потенциальными кандидатами на ЭВТ после в/в инфузии тАП. Как и в случае с тАП в/в, в рекомендациях по ЭВТ со временем, вероятно, расширятся показания, особенно с развитием перфузионной визуализации и устройств (рис. 2).

### **Организация и внедрение системы медицинской помощи**

Недавно доказанная эффективность в/а терапии с помощью стентов-ретриверов и других устройств является наиболее важным достижением в лечении ОИИ за последние 20 лет. Чтобы наилучшим образом обеспечить в/а терапию как можно большему числу пациентов с ОИИ, потребуется тщательное планирование, система оказания помощи будет различной в разных городах, регионах и штатах и будет зависеть от многих факторов. В обозримом будущем доступность в/а терапии будет по-прежнему ограничена более крупными медицинскими центрами третьего уровня, поскольку число специалистов по инвазивной терапии, способных выполнить процедуру, ограничено, а для создания центра эндоваскулярного лечения требуются ресурсы, которыми не располагают небольшие больницы, также существует связь между эффективностью лечения и количеством пролеченных больных [26]. Региональные принципы оказания помощи при ОИИ должны основываться на имеющихся ресурсах, включая количество эндоваскулярных центров, количество и расположение центров первичной помощи при инсульте, где можно провести первичную оценку пациентов с ОИИ и системную ТЛТ (тАП в/в), а также местный парк машин скорой медицинской помощи. Ключевой вопрос заключается в том, в какой из центров должен быть госпитализирован пациент с ОИИ и ОКА, кандидат для в/а терапии, если центр первичной помощи при инсульте и центр третьего уровня находятся в относительно одинаковой доступности [27]. В такой ситуации было бы полезно, чтобы бригада скорой помощи оценила степень тяжести ОИИ и вероятности ОКА, используя имеющиеся в настоящее время шкалы оценки инсульта, и, если будет установлено, что инсульт, вероятно, вызван ОКА, следует сразу госпитализировать больного в эндоваскулярный центр [28]. На помощь бригаде скорой помощи (СМП) могут прийти новые технологии, такие как телемедицина, которые позволили бы бригаде СМП дистанционно взаимодействовать с врачом, который, увидев пациента, поможет определить степень тяжести инсульта, применив шкалу инсульта Национального института здравоохранения [29]. Другой развивающейся технологией являются мобильные инсультные станции, оснащенные компьютерным томографом и опытным персоналом, который взаимодействует с больницей [23]. В настоя-

### Future directions

The positive endovascular trials raise many questions regarding the next steps to be taken for expanding the indications of IA therapy and for the development of adjunctive therapies that may be useful with device-induced reperfusion. The 5 positive IA device trials necessarily focused on specific patient populations that were selected based on prior studies that included patients most likely to respond to treatment. The results of the trials leave unanswered whether device IA therapy will be beneficial in other patients who were not studied or who were ineligible for the trials [30-33]. Trials are either under way or planned to determine if treatment efficacy can be established in these patient groups. One important concept that needs further trial exploration is how late after stroke onset will IA device therapy still be beneficial in AIS patients who still have evidence of a small to moderately sized ischemic core identified by the ASPECTS score, CTP, or DWI. A large National Institute of Health—funded trial is exploring this question. Other trials are being done in wake-up stroke patients in whom the last time they were known to be well was when they went to sleep [34]. In these trials, imaging selection is also a key component. Another unresolved question irrespective of time from onset to treatment is how large can the core be before IA treatment is ineffective. For the ASPECTS score on a head CT, what is the lowest score pretreatment that will identify AIS patients who no longer derives benefit from IA device treatment? The recent meta-analysis of the IA device trials did confirm that a baseline ASPECTS score of 6 to 7 was associated with treatment benefit, but few patients with scores of  $\leq 5$  were treated, so it is uncertain if scores in this range absolutely predict a lack of treatment response. Similarly, for the ischemic core volume determined by CTP, the upper threshold for lesion volume that predicts a lack of treatment response remains to be established. Future trials exploring these imaging predictors of treatment response need to be performed.

The IA device trials suggest that device therapy can be combined with neuroprotective interventions to potentially maximize benefit. A major problem for IA device therapy in many locations is the long transport time required to reach a tertiary center capable of performing this treatment. A well-known maxim is time is brain, and it was estimated that in a proximal brain vessel occlusion,  $\approx 2$  million neurons die per minute. During long transport times, many AIS patients will likely have their ischemic core expand to the extent that they will no longer be eligible for IA device treatment based on the currently available data. An exciting possibility

еще время там можно выполнить КТ головного мозга и быстро начать внутривенное введение тАП. Но вряд ли они будут широко доступны. Необходимо соблюдать баланс при маршрутизации: между транспортировкой пациента в первичный инсультный центр и началом ТЛТ (тАП в/в) с последующей госпитализацией в эндоваскулярный центр для пациентов с ОКА и пропуском первичного инсультного центра и транспортировкой непосредственно в эндоваскулярный центр [24]. Факторы, которые необходимо учитывать, планируя систему медицинской помощи, помимо расстояния и времени транспортировки, включают скорость клинической и визуальной оценки в первичном инсультном центре, время от поступления пациента до начала лечения и время от поступления до выписки. Если эти временные интервалы слишком большие, то направление пациентов с подозрением на ОКА сразу в эндоваскулярный центр, а не в более близкий первичный инсультный центр может быть предпочтительным. Разработка региональных планов лечения ОИИ должна осуществляться индивидуально в разных местах, но основная концепция будет заключаться в том, чтобы доставить пациентов в наиболее подходящий лечебный центр как можно быстрее, основываясь на вероятности ОКА и других факторах, которые будут влиять на выбор маршрута.

Центрам, проводящим терапию в/а устройством, необходимо постараться действовать по протоколам клинических исследований с целью максимального ускорения начала лечения пациентов с ОИИ [25]. Лучший подход к визуализации еще предстоит установить, но он должен, по крайней мере, включать компьютерную томографию головного мозга, КТ-ангиографию и в некоторых центрах перфузионную КТ (ПКТ) [25]. Большое ишемическое ядро может быть идентифицировано по шкале СТ ASPECTS, исключая пациентов с баллами  $\leq 5$ , как это было сделано в клинических исследованиях, или большой объем ишемического ядра на ПКТ. Важные временные интервалы, которые должны отслеживать центры эндоваскулярной терапии, включают время от прибытия в отделение неотложной помощи до визуализации, время от визуализации до начала эндоваскулярной процедуры и время до реперфузии. Клинические исследования с наиболее короткими временными интервалами продемонстрировали наилучшие результаты лечения. Клиники не смогут воспроизвести результаты, полученные в клинических исследованиях, если их критерии отбора пациентов не будут соответствовать критериям клинических исследований и если они не смогут обеспечить своевременное проведение реперфузии.

В других ситуациях расстояние до центра эндоваскулярной терапии намного больше, и все пациенты с ОИС сначала должны быть доставлены в первичный



to explore is could neuroprotection initiated in the ambulance during transport or at the initial primary stroke center of smaller outlying hospital slow the evolution of the ischemic core and allow more patients to remain candidates for IA device therapy [35]. Animal stroke modeling studies suggest that this may be possible and has been shown that the treatment window for IV tPA in a rat embolic model could be extended with high flow oxygen [36]. Two potential types of clinical trials can be envisioned to explore this treatment strategy. The first would be to randomize AIS patients with moderate or severe strokes to a neuroprotective drug or gas in the ambulance with guidance by a stroke physician from the tertiary center, as was done in the FAST-MAG trial (Field Administration of Stroke Therapy—Magnesium) of IV magnesium [30]. On arrival at the tertiary center, the extent of the ischemic core in the prespecified target population of AIS patients can be assessed by CTP or DWI to determine if it is significantly smaller than in the control group and also if treatment increases the percentage of patients who remain eligible for IA device treatment, despite transport times of up to several hours. Another type of trial would randomize patients at primary stroke centers or smaller hospitals again with the help of stroke physicians at the tertiary center via telemedicine. Such a trial could be more focused because if CTA is required at the time of initial evaluation, for inclusion, the number of excluded patients would be dramatically smaller. When patients arrive at the tertiary center, the extent of the ischemic core could be compared between the active treatment and control groups, as well as the percentage of patients who remain candidates for IA device therapy. Potential therapeutic candidates to use in such trials remain to be determined, but based on animal modeling, a PSD-95 inhibitor and high-flow normobaric oxygen should be considered [37]. Another potentially interesting approach would be to perform paraconditioning in the ambulance with intermittent inflation of blood pressure cuffs on both arms as was done in a Danish trial [38]. This trial did show effects on the ischemic lesion severity on DWI performed on hospital arrival, and a larger follow-up study is being initiated.

The high rate of substantial reperfusion observed in the recent IA device trials that used a stent retriever raises the possibility that reperfusion injury could affect patient outcomes. Reperfusion injury has been observed in animal stroke models, as well as with reperfusion in animals of other organs [35]. Many potential mechanisms could contribute to reperfusion injury, including, free radical generation, inflammation related to white blood cell recruit-

центр инсульта или в небольшую больницу для первоначальной оценки и лечения. Опять же, использование телемедицины будет целесообразно, поскольку опыт исследования инсульта в крупном центре может помочь оценить пациента и принять решение о лечении в периферийном медицинском центре. В настоящее время большинство небольших больниц обычно не проводят КТА, но теперь, когда ЭВТ имеет доказанную ценность при окклюзии проксимальных сосудов, необходимо увеличить доступность КТА, поскольку окклюзия сосудов, потенциально поддающаяся эндоваскулярному лечению, должна инициировать быструю транспортировку таких пациентов в центр, способный выполнить вышеуказанную процедуру. Консультант по телемедицине может помочь оценить КТА и компьютерную томографию головного мозга, выполненную в периферийной больнице, чтобы помочь местному персоналу решить, имеется ли окклюзия проксимального сосуда, поддающаяся в/а терапии, если оценка ASPECTS на компьютерной томографии головного мозга подтверждает наличие небольшого умеренного ишемического ядра, что говорит о целесообразности проведения в/а терапии. Для пациентов, которые не подходят для в/а терапии, во многих случаях перевод в медицинский центр третьего уровня может быть необязательным, и в некоторых случаях пациент может проходить лечение на месте, с внутривенным введением тАП. Перевод пациента, если таковой необходим, может быть осуществлен либо на вертолете, либо на машине скорой помощи, но основная проблема заключается в том, что если транспортировка займет несколько часов и что к моменту прибытия пациента в эндоваскулярный центр ишемическое ядро увеличится до такой степени, что в/а терапия будет неэффективна. С точки зрения системы медицинской помощи, необходимо максимально быстро определить пригодность пациентов для в/а терапии, и время транспортировки должно быть максимально сведено к минимуму, чтобы как можно большему числу пациентов можно было провести в/а терапию. Разработка методов лечения, препятствующих расширению ишемического ядра, которые можно было бы использовать во время транспортировки, может существенно увеличить процент пациентов с ОИИ и длительной транспортировкой, у которых все еще можно будет провести эффективную в/а терапию.

#### **Будущие направления**

Эндоваскулярные исследования с положительными результатами поднимают много вопросов относительно дальнейших шагов, которые необходимо предпринять для расширения показаний к в/а терапии и для разработки дополнительных методов лечения, которые могут быть полезны при механической

ment, cell–matrix deterioration, and microvascular occlusion/edema [37]. It remains uncertain to what extent secondary brain injury after reperfusion contributes to clinically evaluated patient outcomes at 90 days and beyond. Additionally, it will be difficult to detect the benefits of a treatment targeting reperfusion injury because of the substantial rate of good to excellent outcomes observed in the recent IA device trials. A trial targeting reperfusion injury can be envisioned for an anti-inflammatory drug or free radical scavenger in AIS patients who are documented to have reperfusion at the end of the IA device procedure. They would then be randomized active treatment or placebo with delivery of the study agent locally via the catheter used for IA treatment or systemically via an IV infusion. Such a trial will likely have to include a large number of patients to detect a  $\approx 10\%$  greater rate of favorable 90-day outcome than the placebo group because the control group will by definition have undergone successful reperfusion, a treatment documented to have a high rate of good-to-excellent clinical outcomes. Another adjunctive therapeutic target to consider with IA device therapy is enhancement of collateral blood flow. It is well documented that AIS patients with a favorable collateral status have better outcomes with IA device therapy because good collaterals are associated with initially smaller ischemic cores and slower evolution of the ischemic penumbra into the ischemic core [38]. These observations imply that if collateral flow could be enhanced acutely, more ischemic tissue could be salvaged in more patients by IA device therapy. Possible approaches to enhancing collateral flow include induced hypertension, volume expansion, external counterpulsation, temporary partial aortic obstruction, and stimulation of the sphenopalatine ganglion [39]. All of these approaches entail potential side effects that may adversely affect outcome, and some have inherent time delays. They could be considered for patients who will have long time delays before reaching the tertiary center for IA device therapy as was discussed for neuroprotective strategies to delay ischemic core expansion. Pharmacological approaches could also be considered such as with glyceryl trinitrate, a prodrug of nitric oxide used to treat angina pectoris by vasodilatation that demonstrated apparent benefit in AIS patients treated within 6 hours of stroke onset in the ENOS trial (Efficacy of Nitric Oxide in Stroke) when given transdermally [39]. Glyceryl trinitrate did lower blood pressure, so this effect may be concerning, but blood pressure and collateral blood flow effects could be titrated. This is an exciting time for treating AIS patients with IV tPA or IA device therapy. Many potential therapies

реперфузии. Пять положительных исследований по применению IA-устройств были проведены в конкретных группах больных, отобранных на основании данных предыдущих исследований, которые выявили критерии пациентов, наиболее отвечающих на лечение. Однако результаты испытаний оставляют без ответа вопрос о том, будет ли IA-терапия эффективна для других пациентов, отличных от пациентов, включенных в клинические исследования [30-33]. Проводятся или планируются исследования для определения эффективности лечения в этих группах пациентов. Важная концепция, требующая дальнейшего изучения, заключается в том, насколько поздно от начала инсульта IA-терапия будет, по-прежнему эффективна у пациентов с ОИИ, у которых все еще имеются признаки ишемического ядра небольшого или среднего размера, согласно шкале ASPECTS, оцененные с помощью ПКТ или ДВТ (диффузионно-взвешенная томография). Этот вопрос изучается в большом исследовании, финансируемом Национальным институтом здравоохранения. Другие исследования проводятся в группах больных, перенесших инсульт при пробуждении, при этом известно, что их самочувствие перед сном было хорошим [34]. В этих исследованиях выбор способа визуализации также является ключевым. Другой нерешенный вопрос, независимо от времени до начала лечения, заключается в том, насколько большим может быть ядро до того, как IA-терапия окажется неэффективной. Что касается оценки по шкале ASPECTS по данным КТ головного мозга, то насколько высокий балл позволит определить пациентов с ОИИ, которые не будут отвечать на лечение с помощью IA-устройства? Недавний мета-анализ испытаний IA-устройства подтвердил, что исходный балл по шкале ASPECTS от 6 до 7 ассоциируется с эффективным лечением, но, поскольку в исследовании было мало больных с баллами  $\leq 5$ , неясно, является ли этот диапазон абсолютно прогностическим в плане отсутствия ответа на лечение. Также должен быть установлен верхний предел объема ишемического ядра, определенного с помощью ПКТ, который может быть предиктором неэффективности лечения. В будущем необходимо провести исследования, которые позволят определить по данным, полученным с помощью разных методов визуализации, предикторы ответа на лечение.

Испытания IA-устройства предполагают, что механическую терапию можно сочетать с нейропротекторными вмешательствами, чтобы улучшить эффективность лечения. Основной проблемой для IA-терапии во многих местах является длительное время транспортировки, необходимое для достижения центра третьего уровня, способного выполнить это лечение. При инсульте важную роль играет время, было подсчитано, что при окклюзии проксимального со-



can be envisioned that can be developed in conjunction with these proven therapies.

## References/Литература

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett D K, Blaha M J, Cushman M et al. How well does ASPECTS predict. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016; 133: 447–454. doi: 10.1161/CIR.0000000000000366.
2. Kissela BM, Khoury JC, Alwell K, Moomaw CJ, Woo D, Adeoye O et al. Age at stroke: temporal trends in stroke incidence in a large, biracial population. *Neurology*. 2012; 79: 1781–1787. doi: 10.1212/WNL.0b013e318270401d.
3. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, Mensah G A, Connor M, Bennett D A et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2014; 383: 245–254.
4. Koton S, Schneider AL, Rosamond WD, Shahar E, Sang Y, Gottesman RF et al. Stroke incidence and mortality trends in US communities, 1987 to 2011. *JAMA*. 2014; 312: 259–268. doi: 10.1001/jama.2014.7692.
5. Towfighi A, Saver JL, Engelhardt R, Ovbiagele B. A midlife stroke surge among women in the United States. *Neurology*. 2007; 69: 1898–1904. doi: 10.1212/01.wnl.0000268491.89956.c2.
6. Puyal J, Ginet V, Clarke PG. Multiple interacting cell death mechanisms in the mediation of excitotoxicity and ischemic brain damage: a challenge for neuroprotection. *Prog Neurobiol*. 2013; 105: 24–48. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.03.002.
7. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron*. 2010; 67: 181–198. doi: 10.1016/j.neuron.2010.07.002.
8. Bardutzky J, Shen Q, Henninger N, Bouley J, Duong TQ, Fisher M. Differences in ischemic lesion evolution in different rat strains using diffusion and perfusion imaging. *Stroke*. 2005; 36: 2000–2005. doi: 10.1161/01.STR.0000177486.85508.4d.
9. Fisher M, Bastan B. Identifying and utilizing the ischemic penumbra. *Neurology*. 2012; 79: S79–S85. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182695814.
10. Fisher M, Albers GW. Advanced imaging to extend the therapeutic time window of acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2013; 73: 4–9. doi: 10.1002/ana.23744.
11. Heiss WD. The ischemic penumbra: how does tissue injury evolve? *Ann N Y Acad Sci*. 2012; 1268: 26–34.
12. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, Dippel D W, Mitchell P J, Demchuk A M 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: 1723–1731. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
13. Bracard S, Guillemin F, Ducrocq X. THRACE study: intermediate analysis results. *Int J Stroke*. 2015; 31.
14. Mocco J, Zaidat O, von Kummer R. Results of the THERAPY trial: a prospective, randomized trial to define the role of mechanical thrombectomy as adjunctive treatment to IV rtPA in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2015; 10: 10.
15. Meyers PM, Schumacher HC, Connolly ES Jr, Heyer EJ, Gray WA, Higashida RT. Current status of endovascular stroke treatment. *Circulation*. 2011; 123: 2591–2601. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.971564.
16. Thomalla G, Gerloff C. Treatment concepts for wake-up stroke and stroke with unknown time of symptom onset. *Stroke*. 2015; 46: 2707–2713. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009701.
17. Lansberg MG, Straka M, Kemp S, Mlynash M., Wechsler L R, Jovin T G et al. DEFUSE 2 study investigators. MRI profile and response to endovascular reperfusion after stroke (DEFUSE

суда головного мозга гибнет около 2 млн нейронов в минуту. На основании доступных в настоящее время данных известно, что, вероятно в связи с длительным временем транспортировки, у многих пациентов с ОИИ расширение ишемического ядра достигает такой степени, что это не позволит проводить им механическое лечение с IA-устройством. Крайне интересно изучение возможностей нейропротекции, может ли нейропротекция, инициированная в машине скорой помощи во время транспортировки или в начальном первичном инсультном центре небольшой периферийной больницы, замедлить эволюцию ишемического ядра и позволить большему количеству пациентов воспользоваться механической IA-терапией? [35]. Исследования с моделированием инсульта на животных позволяют предположить, что это может быть возможным, и было показано, что интервал лечения для тАП в/в на модели эмболии у крыс может быть увеличен за счет подачи высокой концентрации кислорода [36]. Для изучения этой стратегии лечения можно предусмотреть два возможных типа клинических испытаний. Первое предполагало бы рандомизацию пациентов с ОИИ с умеренными или тяжелыми инсультами для введения нейропротекторного препарата или газа в машине скорой помощи под руководством «врача-инсультолога» из центра третьего уровня, как это было сделано в исследовании FAST-MAG (Field Administration of Stroke Therapy—Magnesium) по введению магния в/в [30]. По прибытии в центр третьего уровня степень ишемического ядра в заданной конкретной популяции пациентов с ОИИ может быть оценена с помощью ПКТ или ДВТ, чтобы определить, значительно ли оно меньше, чем в контрольной группе, а также, увеличивает ли лечение процент пациентов, подходящих для IA-терапии, несмотря на то что время транспортировки составляет до нескольких часов. В другом типе клинических исследований пациенты в первичных инсультных центрах или небольших больницах будут при помощи телемедицины повторно рандомизироваться с помощью «врачей-инсультологов» центра третьего уровня. Такое исследование может быть более точным, поскольку, если использовать КТА при первичной оценке, число исключенных пациентов будет значительно меньше.

По прибытии в центр третьего уровня у пациентов 3 групп — активного лечения, контрольной группы, а также кандидатов на IA-терапию — может быть проведена сравнительная оценка размеров ишемического ядра Потенциальных кандидатов из лечебного арсенала для применения в таких исследованиях еще предстоит определить, но, исходя из испытаний на моделях животных, целесообразным будет рассмотреть ингибитор PSD-95 и нормобарическую оксигенацию [37]. Другим потенциально интересным подходом было бы выполнение прекондиционирования



2) a prospective cohort study. *Lancet Neurol.* 2012; 11:860–867. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70203-X.

18. Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, Kemp S, Schlaug G, Skalabrin E et al. DEFUSE Investigators. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study. *Ann. Neurol.* 2006; 60: 508–517. doi: 10.1002/ana.20976.

19. Trialists' Collaboration, Stroke Unit. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 9(9). CD000197.

20. Gupta R, Horev A, Nguyen T, Gandhi D, Wisco D, Glenn B A et al. Higher volume endovascular stroke centers have faster times to treatment, higher reperfusion rates and higher rates of good clinical outcomes. *J. Neurointerv. Surg.* 2013; 5: 294–297. doi: 10.1136/neurintsurg-2011-010245.

21. Southerland AM, Johnston KC, Molina CA, Selim MH, Kamal N, Goyal M. Suspected large vessel occlusion: should Emergency Medical Services transport to the nearest Primary Stroke Center or bypass to a Comprehensive Stroke Center with endovascular capabilities? *Stroke.* 2016; 47: 1965–1967. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011149.

22. Purrucker JC, Hametner C, Engelbrecht A, Bruckner T, Popp E, Poli S. Comparison of stroke recognition and stroke severity scores for stroke detection in a single cohort. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2015; 86: 1021–1028. doi: 10.1136/jnnp-2014-309260.

23. Silva GS, Farrell S, Shandra E, Viswanathan A, Schwamm LH. The status of telestroke in the United States: a survey of currently active stroke telemedicine programs. *Stroke.* 2012; 43: 2078–2085. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.645861.

24. Bowry R, Parker S, Rajan SS, Yamal JM, Wu TC, Richardson L et al. Benefits of stroke treatment using a mobile stroke unit compared with standard management: The BEST-MSU Study Run-In Phase. *Stroke.* 2015; 46: 3370–3374. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011093.

25. Goyal M, Yu AY, Menon BK, Dippel D W, Hacke W, Davis S M et al. Endovascular therapy in acute isch-emic stroke: challenges and transition from trials to bedside. *Stroke.* 2016; 47: 548–553. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.011426.

26. Demchuk AM, Menon BK, Goyal M. Comparing vessel imaging: non-contrast computed tomography/computed tomographic angiography should be the new minimum standard in acute disabling stroke. *Stroke.* 2016; 47: 273–281. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.009171.

27. Goyal M, Hill MD, Saver JL, Fisher M. Challenges and opportunities of endovascular stroke therapy. *Ann. Neurol.* 2016; 79: 11–17. doi: 10.1002/ana.24528.

28. Ma H, Campbell BC, Parsons MW. Extending the time window for thrombolysis in emergency neurological deficits (EXTEND): high prevalence of intracranial vessel occlusion in wake-up stroke patients. *Stroke.* 2016; 47: A59.

29. Fisher M, Saver JL. Future directions of acute ischaemic stroke therapy. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 758–767. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00054-X.

30. Henninger N, Bratane BT, Bastan B, Bouley J, Fisher M. Normobaric hyperoxia and delayed tPA treatment in a rat embolic stroke model. *J. Cereb. Blood Flow. Metab.* 2009; 29: 119–129. doi: 10.1038/jcbfm.2008.104.

31. Saver JL, Starkman S, Eckstein M, Stratton SJ, Pratt FD, Hamilton S et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 528–536. doi: 10.1056/NEJMoa1408827.

32. Brãtane BT, Cui H, Cook DJ, Bouley J, Tymianski M, Fisher M. Neuroprotection by freezing ischemic penumbra evolution with- out cerebral blood flow augmentation with a postsynaptic density-95 protein inhibitor. *Stroke.* 2011; 42: 3265–3270. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.618801.

в машине скорой помощи с прерывистой компресси-ей артерий с помощью манжеты для измерения артериального давления на обеих руках, как это было сделано в датском исследовании [38]. Это исследование продемонстрировало влияние прекондиционирования на тяжесть ишемического повреждения, оцененного с помощью ДВТ в стационаре, и в настоящее время начато следующее, более масштабное исследование.

Высокая скорость реперфузии, наблюдаемая в недавних исследованиях по механической терапии, с использованием стент-ретриверов повышает вероятность того, что реперфузионные повреждения могут повлиять на клинические исходы. Реперфузионное повреждение наблюдалось на моделях инсульта у животных, а также при реперфузии других органов у животных [35]. Многие потенциальные механизмы могут способствовать реперфузионному повреждению, включая образование свободных радикалов, воспаление, связанное с вовлечением лейкоцитов, разрушение клеточного матрикса и микрососудистую окклюзию/отек [37]. Остается неясным, в какой степени вторичное повреждение головного мозга после реперфузии сказывается на клинических исходах у пациентов через 90 дней и более. Кроме того, будет трудно выявить преимущества лечения реперфузионных повреждений из-за значительного количества хороших или превосходных результатов, наблюдаемых в недавних исследованиях при механической терапии. Можно предусмотреть исследования по лечению реперфузионного повреждения противовоспалительными препаратами или акцептором свободных радикалов у пациентов с ОИИ, с подтвержденной реперфузией в конце процедуры механической реканализации (IA-устройствами). Затем пациенты будут рандомизированы для проведения активного лечения или лечения с плацебо, с введением исследуемого агента локально - через катетер, используемый для IA-терапии, или системно - путем в/в вливания. Вероятно, для обнаружения 10% увеличения благоприятного 90-дневного исхода у группы активного лечения по сравнению с группой плацебо в исследование потребуется включить большое количество пациентов, поскольку контрольная группа по определению успешно прошла реперфузию, при лечении получены документально подтвержденные высокие показатели, от хороших до отличных клинических результатов. Другая дополнительная терапевтическая цель, которую следует учитывать при механической терапии с IA-устройством, это усиление коллатерального кровотока. Имеются убедительные подтвержденные данные, что у больных с ОИИ, вероятно, с хорошим коллатеральным кровотоком получены лучшие результаты при использовании IA-терапии, поскольку хороший коллатеральный кровоток ассоциируется с меньшим разме-

33. Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, Sørensen L, Nørgaard A, Hansen T M et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke: a randomized trial. *Stroke*. 2014; 45: 159–167. doi: 10.1161/STROKEAHA.113.001346.

34. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J. Clin. Invest.* 2013; 123: 92–100. doi: 10.1172/JCI62874.

35. Sanderson TH, Reynolds CA, Kumar R, Przyklenk K, Hütemann M. Molecular mechanisms of ischemia-reperfusion injury in brain: pivotal role of the mitochondrial membrane potential in reactive oxygen species generation. *Mol. Neurobiol.* 2013; 47: 9–23. doi: 10.1007/s12035-012-8344-z.

36. Iadecola C, Anrather J. The immunology of stroke: from mechanisms to translation. *Nat Med.* 2011; 17: 796–808. doi: 10.1038/nm.2399.

37. Ribo M, Flores A, Rubiera M, Pagola J, Sargento-Freitas J, Rodriguez-Luna D et al. Extending the time window for endovascular procedures according to collateral pial circulation. *Stroke*. 2011; 42: 3465–3469. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.623827.

38. Bang OY, Goyal M, Liebeskind DS. Collateral Circulation in Ischemic Stroke: Assessment Tools and Therapeutic Strategies. *Stroke*. 2015; 46: 3302–3309. doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010508.

39. ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomized controlled trial. *Lancet*. 2015; 385: 617–628. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61121-1.

Конфликт интересов отсутствует

ром ишемического ядра и более медленной эволюцией ишемической полутени в ишемическое ядро [38]. Эти данные подразумевают, что при усиленном коллатеральном кровотоке больше ишемизированной ткани может быть спасено у большего количества пациентов с помощью IA-терапии. Возможные подходы к усилению коллатерального кровотока включают индуцированную гипертонию, расширение объема, внешнюю контрпульсацию, временную частичную обструкцию аорты и стимуляцию крылонебного ганглия [39]. Все эти подходы влекут за собой потенциальные побочные эффекты, которые могут отрицательно повлиять на результаты лечения, а некоторые приведут к увеличению времени доставки пациента в центр. Их можно рассматривать для пациентов, которые с длительными задержками направляются в центр третьего уровня для IA-терапии, как это обсуждалось для стратегии нейропротекции, направленной на задержку эволюции ишемического ядра. Фармакологические подходы также могут быть рассмотрены, например, с глицерил тринитратом<sup>7</sup>, препаратом оксида азота, используемым для лечения стенокардии путем вазодилатации, который продемонстрировал очевидную пользу у пациентов с ОИИ; препарат вводили чрескожно в течение 6 ч после возникновения инсульта в исследовании ENOS (Efficacy of Nitric Oxide in Stroke)<sup>8</sup> [39]. Глицерил тринитрат действительно значительно снижал артериальное давление и коллатеральный кровоток, но этого можно избежать путем титрования дозы препарата.

Время, полное перспектив для лечения пациентов с ОИИ с помощью системной ТЛТ (введения тАП в/в) или IA-механической терапии, наступило. Множество потенциально эффективных способов терапии могут быть разработаны и успешно применены в сочетании с вышеперечисленными апробированными методами лечения.

<sup>7</sup> Нитроглицерин.

<sup>8</sup> Эффективность оксида азота при инсульте.