

УДК 616.13-089-06:616.13-005.4/-005.6]-085.273.55.032.13

В.И.Щеглов, Д.В.Щеглов, С.В.Конотопчик, О.Е.Свиридюк

ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ЭНДОВАСКУЛЯРНЫХ ОККЛЮЗИЯХ МЕШОТЧАТЫХ АНЕВРИЗМ И МЕТОДЫ ИХ ЛЕЧЕНИЯ

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

В период с 2002 по 2012 гг. у 801 пациента выполнено 982 эндоваскулярные операции по поводу мешотчатых аневризм церебральных артерий разной локализации с применением отделяемых спиралей. У 7 (0,9%) больных интраоперационно имели место тромбоемболические осложнения. С целью восстановления проходимости церебральных артерий проведено 5 комбинированных тромболитисов и 2 механические тромбэкстракции. В качестве активатора плазминогена в 4 случаях применили урокиназу, в 1 – фармакиназу. При этом проведение тромболитиса дополняли механическим разрушением тромба при помощи микропроводника. Для механической тромбэкстракции использовали ретривер «Merci» и Solitaire™ FR Revascularization Device. Реканализация церебральных артерий достигнута у 6 (85,7%) пациентов. Геморрагические осложнения с летальным исходом после проведения комбинированного тромболитиса отмечены у 2 (28,6%) пациентов. Формирование очага ишемического инсульта с отрицательной динамикой в неврологическом статусе и умеренной инвалидизацией после успешно проведенного тромболитиса зафиксировано у 1 (14,3%) пациента, после механической тромбэкстракции – у 1 (14,3%).

Ключевые слова: мешотчатая аневризма, тромбоемболические осложнения, тромболитис, тромбэкстракция.

Эндоваскулярные операции при мешотчатых аневризмах (МА) церебральных артерий находят все большее применение в современной нейрохирургической практике. Начиная с 2001 года, в мире ежегодно проводят более 100 тыс. эндоваскулярных выключений из кровотока МА с применением отделяемых микроспиралей [1].

При эндоваскулярных вмешательствах могут возникать ишемические осложнения, обусловленные техническими аспектами процедуры. По данным Qureshi A. и соавт., риск тромбоемболических осложнений при диагностической церебральной ангиографии составил 1,0–2,6%, при эндоваскулярных окклюзиях МА отделяемыми спиральями – 8,2% (у 127 из 1547 пациентов) [2, 3]. Nahnel S. и соавт. сообщили, что у 9 (1,2%) из 723 пациентов, прооперированных эндоваскулярно в период с января 1997 г. по сентябрь 2002 г., имели место тромбоемболические осложнения. Для

проведения локальной тромболитической терапии авторы использовали рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rt-PA). Успешная реканализация была достигнута у 4 (44%) из 9 пациентов. При этом в течение 3 мес после тромболитической терапии 2 (22%) пациента умерли от инфаркта мозга, 4 (44%) – получили инвалидность средней степени и 3 (33%) – тяжелой [4]. Авторы рекомендуют выполнять механическое фрагментирование тромба перед проведением локального тромболитиса.

В исследовании MELT (Middle cerebral artery Embolism Local fibrinolytic intervention Trial) оценивали внутриартериальное введение урокиназы в первые 6 ч после развития инсульта. Исследование было досрочно прекращено из-за разрешения внутривенно применять в Японии rt-PA. В клиническом испытании приняли участие 114 больных (57 – из группы урокиназы, 57 – из группы стандартной терапии). Урокиназу общей

дозой 600 тыс. МЕ с помощью микрокатетера вводили дистальнее тромба. При этом авторы также рекомендовали механическое разрушение тромба с помощью микропроводника (выполнено у 68% пациентов) [5].

Cronqvist M. описал клинические исходы 19 (5,4%) тромбозэмболических осложнений, возникших в ходе эмболизации 352 внутричерепных артериальных аневризм [6]. Тромбозэмболические осложнения у 18 больных во время операции и у 1 больного – в течение 1 ч после оперативного вмешательства. В качестве тромболитика использовали урокиназу, которую вводили внутриартериально селективно в дозе 150–200 тыс. МЕ со скоростью 2000 МЕ/мин в течение 30–60 мин. Полная реканализация достигнута у 10 (53%) пациентов, частичная – у 9 (47%). Двое больных умерли вследствие геморрагических осложнений, у 1 пациента – инвалидизация средней степени тяжести и у 2 – тяжелая. Из 14 (74%) больных с хорошим результатом у 9 достигнута полная реканализация, у остальных – частичная. Доля успешных реканализаций, по данным разных авторов, варьирует от 44 до 96%. Так, Zeumer H. сообщает о 96% реканализаций острых тромбозов артерий, возникших в ходе эндоваскулярных вмешательств [7], Barnwell S.L. [8] – о 77%, Mori F. [9] – о 45%, Hacke W. [10] – о 44%. По данным O. Sasaki [11], полной или частичной реканализации удалось достичь у 74% пациентов, при этом осложнения фибринолитической терапии отмечены у 3 больных.

В настоящее время активаторы плазминогена I поколения для лечения ишемического инсульта и тромбозэмболических осложнений эндоваскулярных операций не применяют, поскольку во всех исследованиях с применением данных препаратов установлена высокая частота геморрагических осложнений. Для системной тромболитической терапии при ишемическом инсульте в настоящее время используют rt-PA – алтеплазу (активатор плазминогена II поколения), применение которого одобрено FDA.

Представителями III поколения активаторов плазминогена являются тенектеплаза (TNK-tPA) и ретеплаза (rPA). В рандомизированном сравнительном исследовании эффективности тенектеплазы и алтеплазы при остром ишемическом инсульте, проведенном австралийскими учёными, показано, что при использовании тенектеплазы положительная клиническая динамика более выражена, чем при применении алтеплазы при отсутствии достоверной разницы в частоте внутричерепных кровоизлияний и других осложнений между группами [12]. В последние годы совершенствование тромболитиков направлено не на повышение их эффективности, а на уменьшение частоты тяжелых геморрагических осложнений и создание тромболитических композиций разных активаторов плазминогена с комплементарным механизмом действия. Такие композиции содержат значительно меньшие дозы тромболитиков по сравнению с используемыми при монотерапии, что в значительной степени снижает их стоимость.

Метод механической реканализации можно применять как первичный или в комбинации с селективным тромболизисом. Данная методика снижает или полностью исключает необходимость проведения тромболизиса, тем самым уменьшая риск геморрагических осложнений. Ретриверы позволяют быстро выполнить реканализацию и могут быть более эффективны в случаях, когда окклюзирующий материал резистентен к воздействию плазминогена, например, если эмбол представлен элементами атеросклеротической бляшки [13]. В течение последнего десятилетия для механической тромбэкстракции применяли устройства, отличающиеся в зависимости от точки приложения силы к тромбу: проксимальный подход с аспирацией /захватом сгустка или дистальный подход для устройств в виде корзинки или спирали. В исследовании MERCI (Mechanical Embolus Removal in Cerebral Embolism) изучали устройство для удаления тромба из

внутричерепных артерий. Реканализация достигнута у 68 (48%) из 141 пациента (на 21% меньше, чем при ИАТ), вследствие этого дополнительно применяли тромболитическую терапию [14]. Тем не менее FDA одобрило устройство «Merci».

Помимо тромбэкстрактора «Merci», в клинической практике широко используют Solitaire™ FR Revascularization Device, Penumbra System и др. В исследование Penumbra Stroke Trial включено 125 пациентов с оценкой по NIHSS ($17,3 \pm 5,2$) балла [15]. Полная или частичная ревааскуляризация при использовании Penumbra System достигнута в 81,6% случаев [15]. Частота клинически значимых осложнений составила 3,2% [15]. Симптоматическое кровоизлияние в головной мозг наблюдали в 11,2% случаев [15]. При выписке у 57,8% пациентов отмечено улучшение на 4 балла и более по NIHSS [15]. Через 90 дней хорошие результаты (≤ 2 баллов по модифицированной шкале Рэнкина) получены у 25% пациентов. Летальность составила 32,8% [15]. Систему Penumbra FDA одобрила в 2007 г.

Цель работы – оценить эффективность и безопасность комбинированной тромболитической терапии и механической тромбэкстракции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В период с 2002 по 2012 г. у 801 пациента выполнено 982 эндоваскулярные операции по поводу МА церебральных артерий разной локализации с применением отделяемых микроспиралей. Возраст больных составлял от 40 до 67 лет (средний возраст – 49,3 года). Мужчин – 2 (28,6%), женщин – 5 (71,4%).

У 7 (0,9%) пациентов интраоперационно имели место тромбоз эмболические осложнения: в 4 (57,1%) случаях тромбоз средней мозговой артерии (СМА), в 2 случаях (28,6%) – тромбозы основной (ОА) и в 1 (14,3%) – перикаллезной артерии.

С целью восстановления проходимости церебральных артерий проведено 5 комбинированных тромболитических и 2 механические тромбэкстракции. В качестве

активатора плазминогена применили в 4 случаях урокиназу, в 1 – фармакиназу. При этом проведение тромболитической терапии дополняли механическим разрушением тромба при помощи микропроводника. Для механической тромбэкстракции использовали ретривер «Merci» и самораскрывающийся стент Solitaire. Все операции проводили под общим комбинированным наркозом с интубацией на фоне внутривенного введения гепарина в дозе 5000–7500 МЕ.

Лабораторные исследования предусматривали изучение количества тромбоцитов, глюкозы в крови, показателей коагулограммы — активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), протромбинового индекса, уровня фибриногена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведен анализ эндоваскулярных окклюзий МА микроспиральями у 801 пациента. Все операции проводили на фоне системной гепаринизации с применением систем повышенного давления для непрерывной промывки не только микрокатетера, но и направляющего операционного катетера. Несмотря на это, у 7 больных интраоперационно развились тромбоз эмболические осложнения: у 5 – в каротидном бассейне, у 2 – в вертебробазиллярном бассейне (ВББ). Таким образом, тромбоз эмболические осложнения значительно реже отмечались в ВББ. Van Rooij W.J et al. [16] в своем исследовании также обратили внимание на этот факт. Авторы не смогли найти убедительного объяснения, они предположили, что это связано с менее сложным и менее трудоемким доступом к МА ВББ. Chen M. в своем обзоре, посвященном осложнениям эндоваскулярного выключения МА микроспиральями, среди механизмов развития тромбоз эмболических осложнений выделяет снижение скорости антероградного кровотока вокруг направляющего операционного катетера на фоне механического спазма артерии либо выраженной ее извитости,

что, по мнению автора, способствует тромбообразованию на поверхности катетера [17]. В нашем наблюдении у 3 пациентов с тромбозом артерий, в бассейне которой отмечен кинкинг артерии, в бассейне которой проводилось оперативное вмешательство (рис. 1).

В 1 случае причиной тромбоза ОА стала индивидуальная особенность гемодинамики в ВББ, которая, вероятно, способствовала тромбообразованию на поверхности операционного направляющего катетера (рис. 2). Больной оперирован в острый период субарахноидального кровоизлияния вследствие

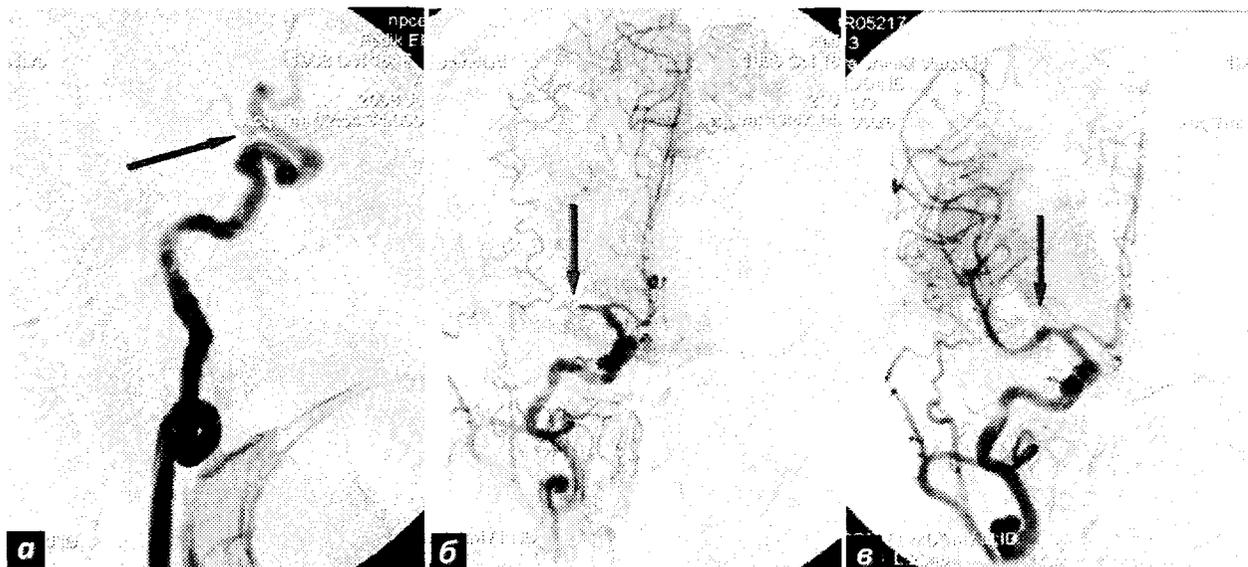


Рис. 1. Больная Ф., 40 лет. Выраженная извитость правой ВСА, затрудняющая навигацию микрокатетера к МА (а). Во время контрольной ангиографии после успешной окклюзии МА выявлен тромбоз СМА справа (б). Ангиографический контроль после комбинированного тромболитика урокиназой показал восстановление проходимости СМА (в).

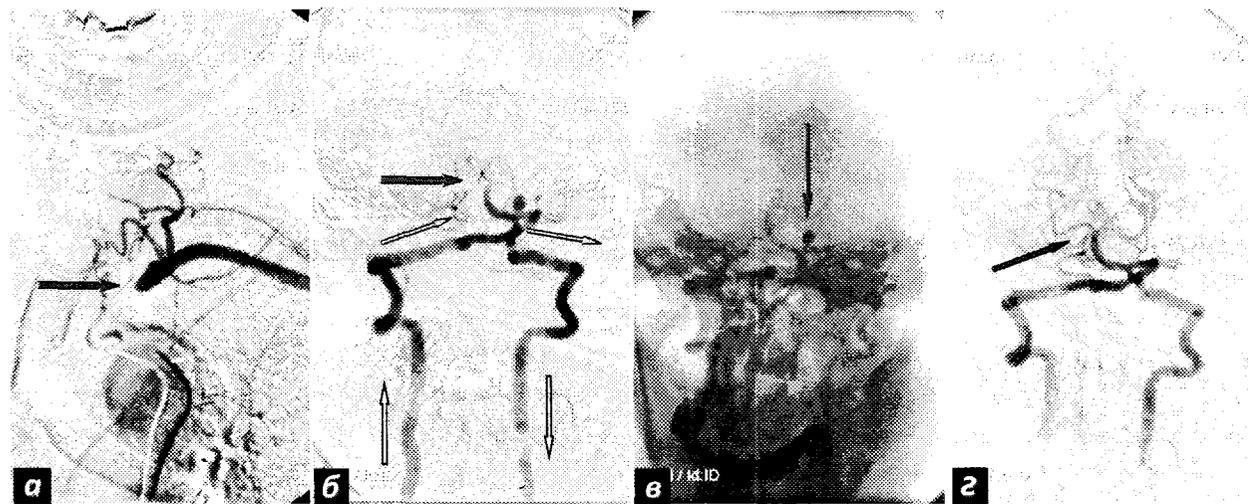


Рис. 2. Больной Г., 50 лет: а – тромбоз устья левой подключичной артерии; б – тромбозная окклюзия ОА на этапе доступа к МА ОА; в – полностью окклюзированная спиралью МА ОА; г – успешно проведенный комбинированный тромболитик с полной реканализацией О.

разрыва МА ОА. Особенностью гемодинамики был тромбоз левой подключичной артерии в области устья. Кровоснабжение левой верхней конечности осуществлялось преимущественно из бассейна правой позвоночной артерии (ПА) путем ретроградного кровотока по левой ПА (см. рис. 2б).

У 1 пациентки тромболитический урокиназой оказался неэффективным. Нам не удалось добиться восстановления проходимости СМА слева (рис. 3). Тромболитическая терапия осложнилась кровоизлиянием в зону ишемии в бассейне левой СМА с летальным исходом.

Геморрагические осложнения тромболитической терапии отмечены в 1 случае, когда комбинированный тромболитический проводили фармакиназой. Интенсивная терапия была начата в течение 15 мин с момента верификации тромбоза. Препарат вводили внутривенно в дозе 750 тыс. МЕ на протяжении 60 мин. Параллельно через микрокатетер проводили суперселективную инфузию со скоростью 2000 МЕ/мин в течение 1 ч. Тромболитическую терапию дополняли

механическим разрушением тромба при помощи микропроводника.

Реканализация левой СМА отмечена через 50 мин после начала тромболитического. Достигнуто повышение АЧТВ в 1,5 раза по сравнению с исходным уровнем. Ранний послеоперационный период (через 5 ч после тромболитического) осложнился внутримозжечковым паренхиматозным кровоизлиянием, желудочным кровотечением, кровотечением из места пункции бедренной артерии, синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания с летальным исходом.

При проведении тромболитической терапии урокиназой последнюю вводили суперселективно внутриартериально через микрокатетер в дозе 250 000–500 000 МЕ на фоне внутривенного введения урокиназы в суммарной дозе от 750 тыс. до 2,25 млн МЕ. При этом во всех случаях мы дополнили тромболитическую терапию механическим разрушением тромба при помощи микропроводника. Продолжительность тромболитического составляла от 1 до 9 ч.

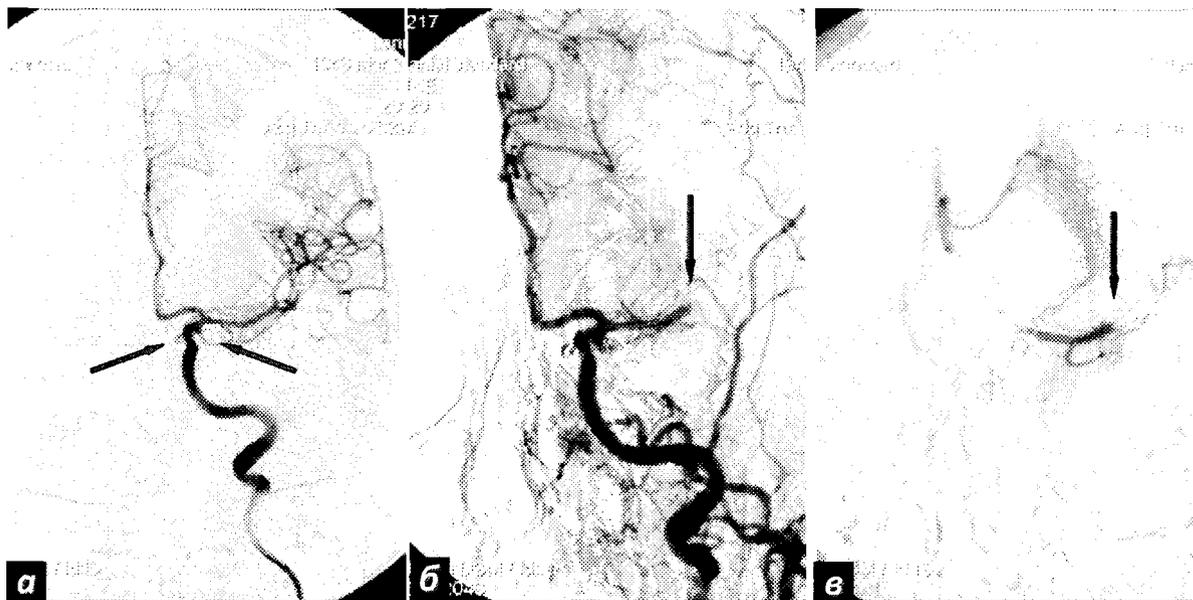


Рис. 3. Больная Л., 67 лет. Обе мешотчатые аневризмы супраклиноидного отдела левой ВСА окклюзированы микроспиралями (а). Ангиографический контроль показал нарушение проходимости левой СМА (б). Комбинированная тромболитическая терапия урокиназой не привела к реканализации левой СМА (в).

У 2 пацієнтів для відновлення прохідності СМА ми применили механічні тромбекстрактори. Хорошо зарекомендував себя інтракраніальний саморозкриваючийся стент Solitaire. Для него характерна простота навігації к месту оклюзії і ефективність проведення тромбекстракції (рис. 4).

Полная реканалізація церебральних артерій досягнута у 6 (85,7%) пацієнтів. Геморрагічні ускладнення с летальним исходом после проведения комбінованного тромболіза с отрицательной динамикой в неврологическом статусе и умеренной инвалидизацией после успешно проведенного тромболіза зафиксировано у 1 (14,3%) пацієнта, после механічної тромбекстракції – у 1 (14,3%).

ВЫВОДЫ

1. Типы тромбекстракторов и активаторы плазминогена II или III поколения должны быть неотъемлемой частью инструментария эндоваскулярного хирурга.
2. Применение тромбекстракторов и тромболитической терапии с целью восстановления проходимости

интракраніальних артерій достаточнo ефективно (реканалізація досягнута в 85,7% случаев).

3. На формирование очага ишемического инсульта оказывает влияние не только продолжительность и успешность проведения ревазуляризації, но также степень выраженности корковых анастомозов и состоятельность коллатерального кровообращения.
4. Метод механічної реканалізації снижает или полностью исключает необходимость проведения тромболіза, тем самым уменьшая риск геморрагических осложнений.
5. Тромболитическая терапия имеет как преимущества, так и недостатки, обусловленные достаточно высокой долей геморрагических осложнений и летальных исходов, что обуславливает актуальность поиска новых, более безопасных активаторов плазминогена или тромболитических композиций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Hopkins L.N., Lanzino G., Guterman L.R. (2001) Treating complex nervous system vascular disorders through a "needle stick": origins, evolution, and future of neuroendovascular therapy. *Neurosurgery*; 48: 463–475.

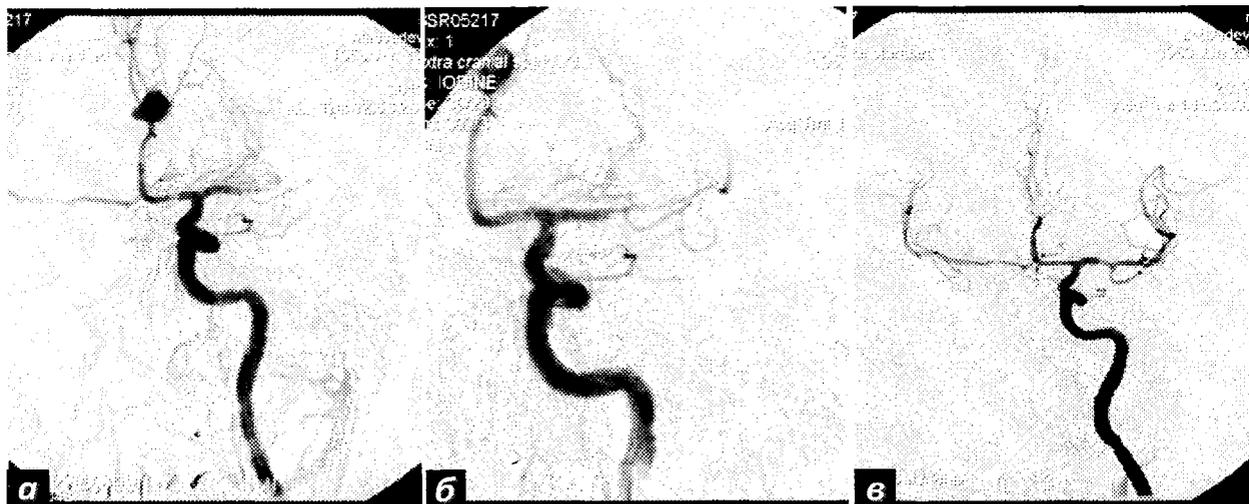


Рис. 4. Больная М., 59 лет. Тромбоз левой СМА на этапе доступа к МА (а), стент Solitaire заведен на уровень тромбоза (б). После успешной тромбекстракції выполнено тотальное реконструктивное выключение МА из кровотока (в)

2. Qureshi A.I., Luft A.R., Sharna M., et al. (2000) Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part I. Pathophysiological and pharmacological Features. *Neurosurgery*; 46, 6: 1344–1359.
3. Qureshi A.I., Luft A.R., Sharma M., et al. (2000) Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part II. Clinical Aspects and Recommendation. *Neurosurgery*; 46, 6:1360–1366.
4. Hahnel S., Schellinger P.D., Gutschalk A. et al. Local intra-arterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during neuroendovascular procedures with recombinant tissue plasminogen activator. *Stroke*; 34: 1723–1728.
5. Ogawa A., Mori E., Minematsu K., et al. (2007) Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan. *Stroke*; 38(10): 2633–2639.
6. Cronqvist M., Pierot L., Boulin A., et al. (1998) Local intraarterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during endovascular treatment of intracerebral aneurysm: A comparison of anatomic results and clinical outcome. *AJNR*; 19:157–165.
7. Zeumer H., Freitag H.I., Thic A., Arning C. (1993) Local intra-arterial fibrinolytic therapy in patients with stroke: urokinase versus re-combinant tissue plasminogen activator (r-TPA) *Neuroradiology*; 35:159–162.
8. Barnwell S.L., Clark W.M., Nguyen T.T. et al. (1994) Safety and efficacy of delayed intraarterial urokinase therapy with mechanical clot disruption for thromboembolic stroke. *AJNR*; 5:1817–1822.
9. Mori F., Tabuchi M., Yoshida T., Yamadori A. (1998) Intracarotid urokinase with thromboembolic occlusion of the middle cerebral artery. *Stroke*; 19:802–812.
10. Hacke W., Zeumer H., Ferbert A., et al. (1998) Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrbasilar occlusive disease. *Stroke*; 19:1216–1222.
11. Sasaki O., Takeuchi S., Keikc T, et al. (1995) Fibrinolytic therapy for acute embolic stroke: intravenous, intracarotid and intra-arterial local approaches. *Neurosurgery*; 36:246–253.
12. Parsons M., Spratt N., Bivard A., et al. (2012) A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke *N Engl J Med*; 366: 1099–1107.
13. Nogueira R.G., Schwamm L.H., Hirsch J.A. (2009) Endovascular approaches to acute stroke, part 1: drugs, devices, and data *AJNR*; 30: 649–661.
14. Smith W.S., Sung G., Starkman S., et al. (2005) Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: Results of the merci trial *Stroke*; 36: 1432–1438.
15. McDougall C., Clark W., Mayer T., et al. (2008) The Penumbra Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in acute ischemic stroke *Proceedings of the International Stroke Conference, New Orleans, February, 2008*.
16. van Rooij W.J., Sluzewski M., Beute G.N., Nijssen P.C. (2006) Procedural complications of coiling of ruptured intracranial aneurysms: Incidence and risk factors in a consecutive series of 681 patients. *AJNR*; 27: 1498–1501.
17. Chen M. (2013) A checklist for cerebral aneurysm embolization complications *Journal of NeuroInterventional Surgery*; 5(1):20–27.

В.І.Щеглов, Д.В.Щеглов, С.В.Конотопчик, О.Є.Свиридюк

ТРОМБОЕМБОЛІЧНІ УСКЛАДНЕННЯ ПРИ ЕНДОВАСКУЛЯРНИХ ОКЛЮЗІЯХ МІШКОПОДІБНИХ АНЕВРИЗМ ТА МЕТОДИ ЇХ ЛІКУВАННЯ

У період з 2002 до 2012 рр. у 801 пацієнта виконано 982 ендоваскулярні операції з приводу мішкоподібних аневризм церебральних артерій різної локалізації з використанням відокремлюваних спіралей. У 7 (0,9%) хворих інтраопераційно мали місце тромбоемболічні ускладнення. З метою відновлення прохідності церебральних артерій виконано 5 комбінованих тромболісисів та 2 механічні тромбекстракції. Як активатор плазміногену у 4 випадках використали урокіназу, в 1 – фармакіназу. При цьому тромболісис доповнювали механічним руйнуванням тромбу за допомогою мікропровідника. Для механічної тромбекстракції використовували ретривер «Merci» та Solitaire™ FR Revascularization Device. Реканалізації церебральних артерій досягнуто у 6 (85,7%) пацієнтів. Геморагічні ускладнення з летальним наслідком після проведення комбінованого тромболісису відзначено у 2 (28,6%) пацієнтів. Формування вогнища ішемічного інсульту з негативною динамікою в неврологічному статусі та помірною інвалідизацією після вдало проведеного тромболісису зафіксовано у 1 (14,3%) пацієнта, після механічної тромбекстракції – у 1 (14,3%).

Ключові слова: мішкоподібна аневризма, тромбоемболічні ускладнення, тромболісис, тромбекстракція.

V.I.Scheglov, D.V.Scheglov, S.V.Konotopchik, O.E.Svyrydiuk

TROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS DURING ENDOVASCULAR OCCLUSION SACULAR ANEURYSMS AND THEIR TREATMENT

We have done 982 endovascular operations during 2002–2012 in 801 patients with saccular aneurysm of cerebral arteries in different localization with detachable coils. During intervention 7 (0.9%) patients have thromboembolic complications. We have made 5 combined trombolizis and 2 mechanic thrombextractions.

We have used urokinaza in 4 cases and in 1 case farmakinaza as plasminogen activator. During thrombolysis we used mechanical destruction of thromb with microcatheter. For mechanical destruction of thromb we used thromb retriever "Merci" and "Solitaire" FR Revascularization Device. We have achieved recanalization of cerebral arteries in 6 (85.7%) patients. Hemorrhagic complications with lethal outcome after combined trombolizis were in 2 (28,6%) patients. Brain ischemia with negative dynamic in neurological status and mild morbidity after successful trombolizis was in 1 (14.3%) patient, after mechanical thtombextraction in 1 (14.3%) patient.

Key words: saccular aneurysm, thromboembolic complications, thrombolizis, thrombextraction.