

ISCHEMIC STROKE - CURRENT THERAPEUTIC STRATEGIES AND PREVENTION²

Assoc. Prof. Neli Petrova, MD, PhD

Department of Medical Clinical and Diagnostical Activities,

University of Ruse "Angel Kanchev"

Phone: 0888 793 906

E-mail: nspetrova@uni-ruse.bg

Abstract: Stroke is one of the top three leading causes of death and disability worldwide, affecting around 12 million people a year and resulting in 6.6 million deaths. Ischaemic stroke is a major public health priority and will become increasingly relevant to neurologists of the future. The cornerstone of effective stroke care continues to be timely reperfusion treatment. This requires early recognition of symptoms by the public and first responders, triage to an appropriate stroke centre and efficient assessment and investigation by the attending stroke team. The aim of treatment is to achieve recanalisation and reperfusion of the ischaemic penumbra with intravenous thrombolysis and/or endovascular thrombectomy in appropriately selected patients. All patients should be admitted directly to an acute stroke unit for close monitoring for early neurological deterioration and prevention of secondary complications. Prompt investigation of the mechanism of stroke allows patients to start appropriate secondary preventative treatment.

Keywords: Ischemic stroke, Thrombolysis, Endovascular thrombectomy, Stroke unit

ВЪВЕДЕНИЕ

Мозъчният инсулт е една от трите водещи причини за смърт и увреждания в световен мащаб, като засяга около 12 милиона души годишно и 6,6 милиона от тях умират. Един на всеки четирима от нас ще получи инсулт през живота си. Повече от една трета от преживелите остават с различна степен на инвалидизация (Feigin, V.L.; 2022; World Stroke Organization). При голяма част от пациентите е нарушена тяхната активност като проява на остатъчни функционални, когнитивни и психични промени, които са от съществено значение за социалните, професионални и семейни взаимоотношения. Крайбъгълният камък на ефективната грижа за инсулт продължава да бъде навременното реперфузионно лечение (Hurford, R., 2020).

ИЗЛОЖЕНИЕ

В България се регистрират годишно около 82 000 случая с мозъчно-съдова болест (МСБ), от които около 40 000 са с мозъчен инсулт. От тях 8 000 болни завършват с летален изход, а 28 600 преживяват мозъчния инсулт с различна степен на инвалидност. От преживелите мозъчни инсулти 25-50% са с афазия, до 65% са с когнитивни нарушения. Инсултите са втората по честота причина за развитие на деменция, най-честата причина за епилепсия в напреднала възраст и много честа причина за депресия (Lo, J.W., Petrova N., 2022).

Принципите и насоките за диагностично и терапевтично поведение при пациентите с исхемичен мозъчен инсулт са посочени в Българския национален консенсус за профилактика, диагностика и лечение на мозъчно-съдовите заболявания (Milanov, I., 2020).

Ранната диагноза на инсулта е необходима предпоставка за неговото успешно лечение. Важно е да бъдат разпознати още началните леки симптоми, за да може своевременно да се изгради адекватен диагностичен и терапевтичен план. Концепцията „Time Is Brain“ (времето е мозък) се въведе от World Stroke Organisation (WSO), за да се обърне внимание върху

² Докладът е представен на пленарната сесия на 25 октомври 2024 в секция МКДД с оригинално заглавие на български език: ИСХЕМИЧЕН ИНСУЛТ – АКТУАЛНИ ТЕРАПЕВТИЧНИ СТРАТЕГИИ И ПРОФИЛАКТИКА.

спешността на диагностиката на съдовия инцидент и необходимостта от бърза хоспитализация.

Всички пациенти с инсулт трябва да бъдат лекувани в специализирано болнично звено за инсулти (Stroke Unit). Необходимо е да се използват стандартизирани диагностични протоколи, които да позволяват диагностициране и вземане на решение за лечение в рамките на 60 минути от приема на пациента. Незабавна сортировка в спешното звено, бързо и приоритетно извършване на клинични, лабораторни и образни изследвания, точна диагноза и прилагане на терапия.

За пациентите с остър исхемичен инсулт (ИМИ) трябва да бъде осигурен достъп до високотехнологични медицински и хирургични дейности, когато това е необходимо. За да се подобри достъпа на пациентите с инсулт до висококвалифицирани грижи от специалисти в тази област и високотехнологични медицински дейности се препоръчва развитие на клинични мрежи, включващи телемедицински технологии (Klijn, C.J., 2019).

ЛЕЧЕНИЕ В ОСТРИЯ СТАДИЙ НА ИСХЕМИЧЕН МОЗЪЧЕН ИНСУЛТ

Провежда се чрез минимално инвазивни интраваскуларни техники.

Интервенционалната неврология позволява съвременно лечение на съдовите неврологични заболявания. Включва прилагане на:

- ✓ интравенозна (ИВТ) тромболиза - до 4,5 часа или
- ✓ интраартериална (ИАТ) тромболиза с фибринолитик или механично преодоляване на оклузията чрез ендоваскуларна тромбектомия, ендоваскуларна тромбаспирация или интраартериална ангиопластика или механично премахване на тромб - до 6 часа от началото на събитието.

ИВТ е само един от възможните начини за антеградна реперфузия, чрез премахване на оклузията. Тромболитичните медикаменти стимулират фибринолизата като превръщат фибриногена във фибрин. Останалите начини разчитат на интраартериален достъп - чрез прилагане на фибринолитик на мястото на оклузията (интраартериална тромболиза) или нейното механично преодоляване с различни способности – ендоваскуларна тромбектомия, ендоваскуларна тромбаспирация или интраартериална ангиопластика (Turc, G., 2022).

При пациенти хоспитализирани до 3-ия час от началото на инсулта следва да се направи компютърна томография (КТ) на мозъка, за да се прецени възможността за тромболиза и да се ръководи лечението с рекомбинантен тъканен плазминоген активатор (rt-PA). Венозно приложение на rt-PA се препоръчва до 4.5-ия час от началото на острия исхемичен инсулт (0.9 mg/kg телесна маса, макс. 90 mg), като 10% от дозата се прилагат болусно, а останалата част като инфузия за около 60 min.

Лечението не винаги е толкова успешно. При проксимална оклузия на вътрешна сънна артерия (BCA) успешна реперфузия се получава при 10% от лекуваните, а при оклузия на средна мозъчна артерия (CMA) – при 30% (Berge, E., 2021).

Единственият разрешен от регулаторните органи метод за лечение на исхемичен мозъчен инсулт е интравенозна тромболиза с rt-PA (Alteplase) до 4,5 часа от началото на симптомите (Cronin, C., 2014). За количествена оценка на исхемичното мозъчно увреждане се използва метода ASPECTS. Това е 10-точкова скала за количествена топографска КТ оценка на пациентите. Чрез ASPECTS-скалата се определя броя на зоните с видими признаци на ранно исхемично увреждане в територията на CMA. Пациентите с резултат >7 точки от ASPECTS имат най-голяма полза от тромболитичното лечение. Пациентите с резултат <5 точки е малко вероятно да получат подобрение от тромболитичното лечение, а рискът от хеморагия след терапевтичната процедура при тях е висок.

Интравенозната тромболиза се прилага

- ✓ колкото е възможно по-рано,
- ✓ времето от врата до игла (от идването на пациента в болницата до поставяне на болуса с rt-PA да бъде в рамките на 60 мин.,
- ✓ при всички подходящи пациенти, независимо от възможността за последващо интраваскуларно лечение,

- ✓ при пациенти с леки инсулти трябва да се вземе решение за лечение като се съпостави риска спрямо ползата (фиг.1).



Фиг.1. Диагностично-терапевтичен алгоритъм за провеждане на венозна тромболиза

ЕНДОВАСКУЛАРНО ЛЕЧЕНИЕ

Осъществява се само в специализиран център за лечение на остри нарушения на мозъчното кръвообращение с възможност за незабавна мозъчна ангиография, осъществена от квалифициран и лицензиран невроинтервенционалист (лекар с една от следните специалности: нервни болести, неврохирургия и интервенционална рентгенология, който има защитен сертификат). Изискване към здравното заведение, в което се намира специализираният център, е да има определени критерии за апаратурата и специалисти, на които е разрешено да извършват интраартериална тромболиза.

ИНТРААРТЕРИАЛНА ТРОМБОЛИЗА

Прилага се само при подбрани пациенти с големи исхемични инсулти с давност под 6 часа, предизвикани от оклузия на средната мозъчна артерия. Алтернатива е при пациенти, които имат противопоказания за прилагане на интравенозна тромболиза, като скорошна оперативна интервенция. Препоръчва се при пациенти с остра базиларна оклузия до 6-ия час от нейното възникване. Rt-PA няма одобрени дози за интраартериално приложение и се препоръчва само при болни, включени в международни мултицентрови проучвания или национални програми. Поради тази причина ендоваскуларното лечение със стент ретривъри се препоръчва пред интраартериалната фибринолиза.

МЕХАНИЧНА ТРОМБЕКТОМИЯ

Механичната тромбектомия постига по-висок процент на реканализация в сравнение с конвенционалното лечение, с или без интравенозна тромболиза. Решението за механична тромбектомия се взема от мултидисциплинарен екип, включващ поне специалист по инсулти и невроинтервенционалист и се извършват в медицински центрове с опит, осигуряващи всестранно лечение на инсултите и опитни невроанестезиолози. Пациенти с невроизобразяващи данни за обширни инфаркти (чрез ASPECTS скалата) не са подходящи за

тромбектомия. Ако се приложи извън рандомизирано клинично изпитване, данните трябва да се впишат в регистър, с проследяване до 1 година след процедурата.

Препоръчва се като допълнение към интравенозната тромболиза за лечение на пациенти с остър инсулт поради оклузия на големи артерии в предното кръвообращение след КТ ангиография. Извършва се до 6 часа след началото на симптомите. Трябва да се извършва от обучени и опитни невроинтервенционалисти, които отговарят на националните и международни изисквания.

ПРЕВЕНЦИЯ НА МОЗЪЧНИТЕ ИНСУЛТИ

Първична профилактика

Първичната профилактика включва идентифициране на т.нар. модифицируеми рискови фактори и въздействие върху тях. Те са: артериална хипертония, захарен диабет, дислипидемии, затлъстяване, тютюнопушене, предсърдно мъждене, асимптомни каротидни стенози, намалена физическа активност. При пациенти с неклапно предсърдно мъждене тромбоцитни антиагреганти не се препоръчват за профилактика на инсулта. Провежда се с перорален антикоагулант – ВКА или ДОАК.

Каротидната ендартеректомия не се препоръчва при асимптомни индивиди с хемодинамично-значими стенози (NASCET 60-99%), с изключение на случаите, когато има висок риск за инсулт. Каротидна ангиопластика със или без стентирание, не се препоръчва при пациенти с асимптомни каротидни стенози. Препоръчва се пациентите да приемат ацетил-салицилова киселина (ASA) преди и след хирургичната интервенция (Titianova, E., 2020).

Вторична профилактика на мозъчните инсулти

При пациенти, преживяли некардиоемболичен исхемичен инсулт (ИМИ) се препоръчва употребата на антиагреганти вместо перорални антикоагуланти с оглед намаляването на риска от повторен ИМИ или друг кардиоваскуларен инцидент. При исхемични инсулти, асоциирани с неклапно предсърдно мъждене, е уместно в първите 48 часа провеждане на антитромботична терапия. След това при леки инсулти е уместно включването на орално антикоагулантно лечение на 3-4 ден от началото на ИМИ, на 7 ден – при умерени ИМИ и след 14 дни при масивни ИМИ (Klijn, C.J., 2019).

Хирургично лечение и ангиопластика – Реваскуларизация

Оперативната (каротидна ендартеректомия) или ендоваскуларната реваскуларизация (каротидно стентирание) следва да бъдат извършени във високотехнологичен и специализиран център с мултидисциплинарен екип от специалисти: невролог, неврохирург, неврорадиолог, инвазивен кардиолог, съдов хирург и реаниматор.

Между пациентите с малък, неинвалидизиращ ИМИ в каротидния басейн, въз основа на провеждането на рутинно неинвазивно невроизобразяване на цервикалните каротидни артерии в рамките на 24 часа от приема, се определят кандидати за каротидна ендартеректомия или стентирание. При индикации за реваскуларизация при пациенти с малък неинвалидизиращ ИМИ (mRS 0–2), е уместно процедурата да бъде извършена в рамките на 48 часа до 16 дни, при липса на контраиндикации за ранна реваскуларизация.

Каротидна ендартеректомия

Показана е при пациенти с 70-99% (NASCET критерии) стенози. Може да бъде показана при определени пациенти със стенози от 50–69% (NASCET). Пациентите остават на лечение с антиагрегант преди и след операцията. Следва да бъде извършвана само в центрове с периперативна честота на усложненията (всички типове инсулт и смърт) не повече от 6%.

Каротидната перкутанна транслуминална ангиопластика и/или стентирание

Намира приложение само за определени групи пациенти с високостепенни, симптоматични каротидни стенози: пациенти с контраиндикации за ендартеректомия, стеноза на недостъпно хирургически място, рестеноза след ендартеректомия. Следва да бъде проведена само в центрове с честота на периперативните усложнения под 6%. При пациенти над 70-годишна възраст каротидната ендартеректомия се предпочита пред стентирането поради по-малкото периперативни усложнения (Titianova, E., 2020).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Реперфузията с интравенозна тромболиза и/или ендоваскуларна тромбектомия са високоефективни терапии, но са време-зависими (Hurford, R., 2020). Успоредно се изследват и потенциално нови, по-ефективни стратегии, като развитието на науката и технологиите предоставя възможност да се предложат променящи живота лечения на тези пациенти (Campbell, B.C., 2024).

Въпреки успехите в лечението на исхемичните инсулти с тромболиза, резултатите все още не са достатъчно задоволителни. Това подчертава необходимостта от изясняване на рисковите фактори, водещи до мозъчен инсулт, както и дават основание да се акцентира върху първичната и вторична профилактика на съдовите заболявания и усложненията, предизвикани от тях. Установено е, че първичната профилактика на инсултите е най-ефективния подход за намаляване на заболяемостта и смъртността от тях. Следователно ранното установяване на рисковите фактори, адекватното им и своевременно повлияване, и последващо проследяване, може да увеличи ефективността на превенцията относно развитието и степента на тежест при изява на мозъчен инсулт.

През последните няколко десетилетия множество нови иновации въведоха нова ера в съдовата неврология и значително повече пациенти получиха „остро“ реперфузионно лечение.

Подходящото лечение на исхемичния инсулт е от съществено значение за намаляване на смъртността и заболяемостта. Управлението на инсулта включва мултидисциплинарен подход, който започва и се простира отвъд приемането в болница. Въпреки тези новаторски промени, все още смъртността от инсулт остава висока. Една от причините за тази тенденция е нарастващият брой пациенти с рискови фактори за инсулт като диабет, хипертония и хиперлипидемия. В бъдеще фокусът трябва да се измести повече към обучението на пациентите и превенцията, за да се намали честотата на инсултите, водещи до тежка инвалидност или смърт (Herpich, F., 2020).

REFERENCES

- Berge, E., Whiteley, W., Audebert, H., et al. (2021). European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2021;6(1): I-LXII. doi:10.1177/2396987321989865
- Campbell, B.C. (2024). Hyperacute ischemic stroke care - Current treatment and future directions. *Int J Stroke*. 2024 Aug;19(7):718-726. doi: 10.1177/17474930241267353
- Cronin, C., Sheth, K., Zhao, X., Messé, S.R., et al. (2014). Adherence to Third European Cooperative Acute Stroke Study 3- to 4.5-hour exclusions and association with outcome: data from Get with the *Guidelines*. *Stroke*. 2014 Sep;45(9):2745- doi: 10.1161/STROKEAHA.114.0054439.
- Feigin, V.L.; Brainin, M.; Norrving, B.; Martins, S.; Sacco, R.L.; et al. (2022). World Stroke Organization (WSO): Global Stroke Fact Sheet 2022. *Int. J. Stroke* 2022, 17, 18–29.
- Herpich, F., Rincon, F. (2020). Management of Acute Ischemic Stroke. *Crit Care Med*. 2020 Nov;48 (11):1654-1663. doi: 10.1097/CCM.0000000000004597
- Hurford, R., Sekhar, A., Hughes, T., et al. (2020). Diagnosis and management of acute ischaemic stroke. *Pract Neurol* 2020; 20:306–318. <https://doi.org/10.1136%2Fpractneurol-2020-002557>
- Lo, J.W., Crawford J.D., Desmond D.W., Petrova N., et al. (2022). Long-Term Cognitive Decline After Stroke: An Individual Participant *Data Meta-Analysis*. *Stroke*. 2022 Apr; 53(4):1318-1327. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.121.035796>
- Klijn, C.J., Paciaroni, M., Berge, E., Korompoki, E., et al. (2019). Antithrombotic treatment for secondary prevention of stroke and other thromboembolic events in patients with stroke or transient ischemic attack and non-valvular atrial fibrillation: *A European Stroke Organisation guideline*. *Eur Stroke J*. 2019 Sep; 4(3):198-223. doi: 10.1177/2396987319841187

Milanov, I., Stamenova, P., et al. (2020). National consensus statement for prophylaxis, making the diagnosis and treatment of cerebrovascular diseases. *Bulgarian Neurology* (2020). Vol 21, Supplement 4, Nov 2020. Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания – 2020 год. Vol. 21 № S4 (**Оригинално заглавие:** *Национален консенсус за профилактика, диагноза и лечение на мозъчносъдовите заболявания – 2020 год.*)

Titianova, E., Velcheva, I., et al. (2020). Updated National Multidisciplinary Consensus for Ultrasound Diagnostics and Behavior in Extracranial Carotid Pathology. *Neurosonology and cerebral hemodynamics*, vol. 16, 2020, № 1 (**Оригинално заглавие:** *Актуализиран национален интердисциплинарен консенсус за ултразвукова диагностика и поведение при екстракраниална каротидна патология – 2020 год.*)

Turc, G., Tsivgoulis, G., Audebert, H.J., et al. (2022). European Stroke Organisation – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *European Stroke Journal*. 2022;7 (1): I-XXVI. doi:10.1177/23969873221076968

World Stroke Organization - <https://www.world-stroke.org/>