Section Editor: J.P Mohr, MD, MS

Brief History of Endovascular Acute Ischemic Stroke Treatment

Wade S. Smith, MD, PhD; Antony J. Furlan, MD

The natural history of large-vessel extracranial and intracranial arterial occlusion has played a major role in the evolution of endovascular stroke therapy. Basilar artery occlusion was felt to have the worst prognosis, and this drove Zeumer et al[1] to first perform basilar thrombolysis via catheter and report excellent outcomes based on historical controls. However, early stroke thrombolysis clinical trials focused on intravenous (IV) and not intraarterial (IA) delivery. Gregory del Zoppo—a hematologist by training—led international angiography-based, dose escalation trials of double-stranded tissue-type plasminogen activator (tPA) given IV. This Burroughs Wellcome–sponsored research trial showed that distal M3 middle cerebral artery (MCA) occlusions often recanalized with IV tPA, but recanalization rates were low with more proximal large-vessel occlusions. Furthermore, the site of arterial occlusion could not be reliably predicted by clinical phenotype or National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Concurrent with this angiography-based effort, the National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) investigators downplayed the need for angiography and instead focused on time to treatment with IV tPA. The NINDS Genentech IV tPA stroke trial established the critical importance of time to treatment and led to Food and Drug Administration (FDA) approval of IV tPA to treat acute ischemic stroke in 1996 but within a small window of 3 hours.

The major drivers for the development of endovascular stroke therapy were the desire to expand the 3-hour treatment window and the relatively low recanalization rates for large-vessel occlusions with IV tPA (which often caused the most severe strokes). Toward this end, Gregory Del Zoppo, Anthony Furlan, Randall Higashida, and Michael Pessin convinced Abbott Laboratories that the quickest way to FDA approval of their new thrombolytic agent recombinant prourokinase (r-proUK) was an IA trial focused only on MCA occlusion. Accordingly, Del Zoppo, Furlan, Higashida, and Pessin designed the Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT, versions I and II) trials to demonstrate the safety, recanalization efficacy, and clinical benefit of IA r-proUK in patients with MCA occlusion treated within 6 hours of stroke onset.[2,3] PROACT-I, which used an IA saline control group, ended early because the FDA approved IV tPA during trial recruitment, leading to questions about the ethics of continuing with an IA placebo control.

When the 46 PROACT-I cases were reviewed, there was highly significant MCA recanalization efficacy and a strong signal of clinical benefit. Furthermore, the vast majority of patients were treated beyond 3 hours and therefore were not candidates for IV tPA. Abbott therefore agreed to fund PROACT-II, especially because the sample size estimate for proof of benefit was only 186 patients. PROACT-II introduced several novel endovascular trial design changes in addition to focusing only on MCA occlusion. Because of ethical concerns, the IA placebo control was replaced by IV heparin. Of more interest, PROACT-II was the first stroke trial to stratify patients by baseline stroke severity (later an issue with the NINDS trial) and was the first trial to use a dichotomized Rankin score of ≤2 as the primary end point rather than ≤1 for IV trials (allowing for a modest residual deficit in patients with more severe baseline strokes). Although the first controlled endovascular trial, PROACT-II ironically prohibited any mechanical manipulation of the clot because the goal was to show efficacy of r-proUK. Drug delivery also took place over 2 hours and could be started no later than 6 hours, establishing the 8 hour time window that was used in several subsequent device trials and one recent randomized trial.[4]

PROACT-II demonstrated that IA r-proUK safely opened M1 occlusions and improved clinical outcomes by 15% absolute (number needed to treat of 7). However, the FDA did not approve r-proUK or IA stroke therapy because of the small size and marginal significance (P=0.043) of PROACT-II. There was also physician backlash over FDA approval of IV tPA based on the NINDS trials (considered as 2 trials) and then a flurry of IV trials with longer time windows that were ineffective (ECASS I and ECASS II [European Cooperative Acute Stroke Study versions I and II]. The Association of Academic Emergency Medicine went as far as publishing that IV tPA was not standard of care by citing the lack of confirming evidence in subsequent trials. This opinion also served to limit liability of emergency physicians for not offering tPA.

Received July 16, 2015; final revision received August 10, 2015; accepted August 11, 2015.

From the Department of Neurology, University of California, San Francisco (W.S.S.); and Department of Neurology, Neurological Institute, University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH (A.J.F.).

Correspondence to Wade S. Smith, MD, PhD, Department of Neurology, University of California San Francisco, 505 Parnassus Ave, Room M-830, San Francisco, CA 94143. E-mail smithw@neurology.ucsf.edu

(*Stroke*. 2016;47:e23-e26. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010863.)

© 2015 American Heart Association, Inc.

Stroke is available at http://stroke.ahajournals.org DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010863

Downloaded from http://stroke.ahajournals.org/ by guest on March 30, 2017

Despite the lack of FDA approval, PROACT-II ended equipoise for many (but not all) neurointerventionalists and stroke neurologists, solidifying reluctance to ever randomize such patients again. PROACT-II launched the era of endovascular stroke therapy, providing fuel to device companies to design mechanical techniques to remove clot. Indeed, the first acute stroke endovascular device clinical trial (TIME [Thrombectomy in Middle Cerebral Artery Embolism] trial; stopped in 2003 because of negative results and never published) was launched by Possis Medical using an Angiojet and a modified version of the PROACT-II protocol. Many failed devices (eg, lasers) followed.

In addition to improving recanalization and reducing hemorrhage risk by limiting thrombolytics usage, mechanical endovascular devices were developed to theoretically reduce the risk of brain hemorrhage and improve outcomes. Dr Y. Pierre Gobin at University of California Los Angeles had patented a corkscrew-like, endovascular retrieval device for lost endovascular coils; this device could be extruded from a catheter and ensnare a foreign body (typically coils) accidentally released into the cerebral vasculature. The device was cleared for foreign body removal by the FDA device branch based on a handful of cases but did not get much use. The device was subsequently licensed by Concentric Medical, Inc. and called the Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI) retriever. Concentric used the FDA 510-K regulatory pathway to clear the device (devices are cleared not approved). This pathway requires a new device be considered substantially equivalent to a cleared, predicate device and also that it is safe during use for the disease process.[5] Efficacy for other medical devices had rarely been required at that time this research was initiated because efficacy is as much a function of the device as it is the user of the device, and it is not possible for the FDA to approve an endovascular surgeon. So, the MERCI device approval pathway was substantial equivalence to itself (for removing foreign bodies and clot was considered a foreign body), that it could open vessels better than natural history, and that it was safe when used in stroke patients.

Using the PROACT-II control recanalization rate of 18% as a benchmark, the single arm MERCI trial enrolled 153 patients and showed the device alone opened 48% of intracranial blood vessels, including the basilar artery, and the rate of intracerebral hemorrhage was <3% when considering parenchymal hematoma type 2 intracerebral hemorrhages.[6] This recanalization rate was significant and met the primary outcome of the study. Subgroup analysis revealed a remarkable difference in the rate of good clinical outcome and mortality in favor of those patients who were recanalized, and multivariate models show that revascularization was highly predictive of good clinical outcome. These data were presented to an FDA advisory panel in February 2004 by the study PI Wade Smith. The panel was critical that the trial was not randomized comparing to medical therapy, and they were somewhat shocked by the high mortality rate overall (42%).[7] Because few angiographically confirmed large-vessel occlusion patients had ever been studied at that time, there was little comparison data for mortality, especially considering carotid terminus and basilar occlusions. In response to the concerns, additional data (comparison to PROACT-II and other studies) was submitted that supported efficacy, and review of the little literature at the time that reported mortality for large-vessel occlusion, the FDA committee cleared the MERCI retriever as the first device to be used for clot removal in acute ischemic stroke in August 2004. The approved label did not indicate that the device treated stroke, however, because that would require contemporaneous randomized controls.

FDA approval of the MERCI device caused remarkable controversy at the time for several reasons: (1) neurologists had little experience with the FDA 510-K pathway for clearance (even though mandated by Congress),[5] in part, because medical devices had not played a major role in neurology, (2) PROACT-II provided higher quality, randomized data on IA proUK to support drug approval, but the FDA refused to approve it,[8] and (3) the panel had recommended nonapproval of the MERCI retriever; yet, the FDA cleared it anyway (because the panel never saw the supplemental data submitted by the sponsor, although this was published later[9]). Werner Hacke stated publically during a press conference, "Have MERCI on me." Finally, Concentric Medical successfully negotiated a diagnosis-related group reimbursement through the Centers for Medicare & Medicaid Services for stroke treated with embolectomy equal to that reimbursed for craniotomy. This caught the attention of hospital administrators because IV tPA reimbursed significantly less. Many have criticized this compensation as dissuading the study of embolectomy in a randomized fashion.

A subsequent single arm trial allowed approval of a newer more effective device (Multi-MERCI trial[10]), and by 2010, over 10 000 cases had been treated worldwide using this family of devices. Many of us continued to advocate for a randomized trial of device versus medical therapy but had difficulty convincing interventionalists to randomize, mostly because they were swayed by PROACT-II and they had their own anecdotes of cure on the table. In the meantime, Joseph Broderick and colleagues initiated the Interventional Management of Stroke-III to study intervention versus medical therapy in an IV tPA eligible group of moderate stroke patients.[11] This trial failed to show benefit and when presented in 2013 to the International Stroke Congress dealt a hard blow to the field. Two other trials of IV versus IA therapy were published in the same *New England Journal of Medicine* issue showing no benefit (SYNTHESIS [Intra-Arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Expansion] and MR-RESCUE [Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy]).

These 3 trials had design limitations, however. Interventional Management of Stroke-III, which was the largest trial of the 3, used an NIHSS threshold rather than computed tomographic angiography (CTA) to select patients for therapy (because CTA was not used routinely when this 8-year trial initiated). Not surprisingly, 7.8% of patients randomized to IA therapy had fully open vessels once they arrived at the angiography suite and had their initial angiogram. This led to dilution of the true target population studied and compromised power. As CTA became mainstream, however, patient were selected by CTA in some, then eventually all, centers. Subgroup analysis of Interventional Management of Stroke-III showed that IA therapy in CTA-positive patients was marginally significant,[12] but unfortunately the trial was stopped

Downloaded from http://stroke.ahajournals.org/ by guest on March 30, 2017

early by the data safety monitoring board for futility without having this subgroup analysis available.

Likely frustrated by the lower recanalization rates of various devices at the time, neurointerventionalists began using coronary or self-expanding stents off-label to open large intracranial vessels as a bail out procedure in 2005–2006. Soon, experience with using the stent as a clot snare was reported (ie, stenting the clot but pulling the clot out with the stent and not leaving the stent behind), and the era of stentrievers was born.[13–15] Two stentrievers were designed (Solitaire and Trevo) and tested in 2 randomized trials showing that these newest generation devices could have significantly better, ≤90%, recanalization compared with the MERCI predicate.[16,17]

Moving quickly, 6 trials designed to test the clinical efficacy of these devices versus medical control (some pretreated with IV tPA and some tPA was optional) began, all for anterior circulation stroke and most except 1 within 6 hours of stroke onset. MR CLEAN was the first to report and publish that the number needed to treat was 3 to 4 patients to make a good outcome, and the intracranial hemorrhage rate was negligible.[18] This prompted the data safety monitoring boards of the 5 other trials to take an interim look at their data, and all separately stopped their trials for efficacy[4,19–21] (and THRACE-NCT01062698). Most recently, the American Heart Association/American Stroke Association has published revised guidelines for acute ischemic stroke, indicating that mechanical embolectomy has Class 1, Level A evidence for efficacy and should be provided to patients at centers with endovascular capability.[22] Further research in progress will explore wake-up strokes (NCT02143383), and considerable efforts will be directed at treating patients more quickly much like our cardiology colleagues concluded with myocardial infarction.

From the time of the first endovascular device clearance by the FDA in 2004, it took 11 years to improve device design and ultimately prove efficacy of this treatment method. Although it is exciting to be where we are now, this decade-long debate left many patients untreated because some physicians were skeptical of device efficacy and wanted Class 1, Level A evidence before instituting this in their centers. Ultimately, having high-quality data from randomized trials is what we all seek, but these authors feel that this took too long in part because of the regulatory and reimbursement process currently in use in the United States and other countries. We join others who recommend that Centers for Medicare & Medicaid Services not cover newly cleared devices unless the device is being used in a randomized trial sufficient to prove or disprove clinical efficacy. The 510-K process is fine as is because it allows companies to rapidly innovate promising new devices. However, these devices should not be sold for use outside of clinical trials until they are proven effective. Such a regulatory/reimbursement strategy will lead to more rapid determination of efficacy and the rejection of promising but ineffective devices more quickly. This adheres to the least-burdensome rule currently used by the device arm of the FDA and conforms to the desire to improve the health state of patients by Centers for Medicare & Medicaid Services. In our estimation, we may have shaved off 4 to 5 years of time to obtain Class 1, Level A evidence of embolectomy had this Centers for Medicare & Medicaid Services strategy been in place, and likely this would have improved the health state of thousands of patients. Our hats are off to those interventionalists, neurologists, clinical research coordinators, nurses, institutional review boards, and industry sponsors who had the guts to randomize patients in these trials and prove what many of us hoped was right.

Disclosures

W. Smith was the PI for the MERCI, Multi-Merci studies and co-PI for TREVO-2 study. He has received compensation from Covidien as member of the SWIFT-Prime data safety monitoring board and from Stryker Neurovascular for serving as member on the DAWN data safety monitoring board. A. Furlan was PI for the PROACT-II trial and is on the steering committee for the DAWN trial.

References

1. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1983;4:401–404.
2. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, Pessin MS, Rowley HA, Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *Stroke*. 1998;29:4–11.
3. Furlan A, Higashida R, Wechsler L, Gent M, Rowley H, Kase C, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. *JAMA*. 1999;282:2003–2011.
4. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
5. Felten RP, Ogden NR, Peña C, Provost MC, Schlosser MJ, Witten CM. The Food and Drug Administration medical device review process: clearance of a clot retriever for use in ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:404–406. doi: 10.1161/01.STR.0000153063.54972.91.
6. Smith WS, Sung G, Starkman S, Saver JL, Kidwell CS, Gobin YP, et al; MERCI Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. *Stroke*. 2005;36:1432–1438. doi: 10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d.
7. Becker KJ, Brott TG. Approval of the MERCI clot retriever: a critical view. *Stroke*. 2005;36:400–403. doi: 10.1161/01.STR.0000153056.25397.ff.
8. Furlan AJ, Fisher M. Devices, drugs, and the Food and Drug Administration: increasing implications for ischemic stroke. *Stroke*. 2005;36:398–399. doi: 10.1161/01.STR.0000153057.07181.94.
9. Josephson SA, Saver JL, Smith WS; Merci and Multi Merci Investigators. Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCI and Multi MERCI compared to PROACT II. *Neurocrit Care*. 2009;10:43–49. doi: 10.1007/s12028-008-9167-7.
10. Smith WS, Sung G, Saver J, Budzik R, Duckwiler G, Liebeskind DS, et al; Multi MERCI Investigators. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. *Stroke*. 2008;39:1205–1212. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115.
11. Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, Yeatts SD, Khatri P, Hill MD, et al; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. *N Engl J Med*. 2013;368:893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
12. Demchuk AM, Goyal M, Yeatts SD, Carrozzella J, Foster LD, Qazi E, et al; IMS III Investigators. Recanalization and clinical outcome of occlusion sites at baseline CT angiography in the Interventional Management of Stroke III trial. *Radiology*. 2014;273:202–210. doi: 10.1148/radiol.14132649.
13. Kelly ME, Furlan AJ, Fiorella D. Recanalization of an acute middle cerebral artery occlusion using a self-expanding, reconstrainable, intracranial microstent as a temporary endovascular bypass. *Stroke*. 2008;39:1770–1773. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.506212.
14. Castaño C, Serena J, Dávalos A. Use of the new solitaire ™ AB device for mechanical thrombectomy when Merci clot retriever has failed to remove the clot. A case report. *Interv Neuroradiol*. 2009;15:209–214.

Downloaded from http://stroke.ahajournals.org/ by guest on March 30, 2017

15. Hauck EF, Mocco J, Snyder KV, Levy EI. Temporary endovascular bypass: a novel treatment for acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009;30:1532–1533. doi: 10.3174/ajnr.A1536.
16. Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, et al; TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231–1240. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61299-9.
17. Saver JL, Jahan R, Levy EI, Jovin TG, Baxter B, Nogueira RG, et al; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*. 2012;380:1241–1249. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61384-1.
18. Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, et al.; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:11–20. doi: 10.1056/NEJMoa1411587.
19. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, et al; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372:1009–1018. doi: 10.1056/NEJMoa1414792.
20. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, et al; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:1019–1030. doi: 10.1056/NEJMoa1414905.
21. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, et al; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372:2285–2295. doi: 10.1056/NEJMoa1415061.
22. Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, Coffey CS, Hoh BL, Jauch EC, et al. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015. doi: 10.1161/STR.0000000000000074.

KEY WORDS: endovascular recanalization ■ endovascular surgery ■ endovascular treatment ■ stenting ■ thrombectomy

Downloaded from http://stroke.ahajournals.org/ by guest on March 30, 2017

Stroke
Journal of the American Heart Association

Brief History of Endovascular Acute Ischemic Stroke Treatment

Wade S. Smith and Antony J. Furlan

Stroke. 2016;47:e23-e26; originally published online October 1, 2015;
doi: 10.1161/STROKEAHA.115.010863
Stroke is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231
Copyright © 2015 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 0039-2499. Online ISSN: 1524-4628

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:
http://stroke.ahajournals.org/content/47/2/e23

Data Supplement (unedited) at:
http://stroke.ahajournals.org/content/suppl/2016/12/20/STROKEAHA.115.010863.DC1

Downloaded from http://stroke.ahajournals.org/ by guest on March 30, 2017

Permissions: Requests for permissions to reproduce figures, tables, or portions of articles originally published in *Stroke* can be obtained via RightsLink, a service of the Copyright Clearance Center, not the Editorial Office. Once the online version of the published article for which permission is being requested is located, click Request Permissions in the middle column of the Web page under Services. Further information about this process is available in the Permissions and Rights Question and Answer document.

Reprints: Information about reprints can be found online at:
http://www.lww.com/reprints

Subscriptions: Information about subscribing to *Stroke* is online at:
http://stroke.ahajournals.org//subscriptions/

Краткая история развития эндоваскулярных методов лечения острого ишемического инсульта

Источник: W.S. Smith, A.J. Furlan. Brief history of endovascular acute ischemic stroke treatment. Stroke. 2016;47:2:e23–e26

Department of Neurology, University of California, San Francisco; Department of Neurology, Neurological Institute, University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH.

Ключевые слова: *эндоваскулярная реканализация (endovascular recanalization), эндоваскулярная хирургия (endovascular surgery), эндоваскулярное лечение (endovascular treatment), стентирование (stenting), тромбэктомия (thrombectomy)*

Естественное течение окклюзии крупных экстра- и интракраниальных артерий играет важную роль в развитии эндоваскулярных методов лечения инсульта. Было высказано мнение, что при окклюзии основной артерии прогноз более неблагоприятный, и это побудило H. Zeumer и соавт. [1] впервые в истории выполнить тромболизис при окклюзии основной артерии с помощью катетера и сообщить об отличных исходах по сравнению с исторически сформировавшейся контрольной группой. Однако в первых клинических испытаниях тромболизиса при инсульте изучали эффективность внутривенного (ВВ), а не внутриартериального (ВА) введения тромболитического препарата. Gregory del Zoppo – гематолог – проводил международные испытания внутривенного введения двухцепочечного тканевого активатора плазминогена (ТАП) с увеличением дозы, с выполнением контрольной ангиографии. В испытании, финансируемом компанией Burroughs Wellcome, продемонстрировали высокую частоту реканализации окклюзированного М3 сегмента средней мозговой артерии (СМА) после внутривенного тромболизиса, однако показатели частоты реканализации были низкими при наличии окклюзии проксимальных отделов крупных артерий. Более того, уровень окклюзии артерии невозможно точно определить по клиническому фенотипу или по оценке по шкале тяжести инсульта Национальных институтов здравоохранения (NIHSS). Одновременно с усилиями по проведению ангиографии исследователи Национального института неврологических расстройств и инсульта (NINDS) недооценили необходимость проведения ангиографии и вместо этого сосредоточили внимание на сроках проведения системного тромболизиса. В испытании NINDS Genentech IV tPA установили критическое значение времени от момента появления симптомов инсульта до начала лечения, что привело к одобрению Управлением по контролю за качеством продуктов и лекарственных средств (FDA) использования внутривенного введения ТАП для лечения острого ишемического инсульта в 1996 г., но в пределах небольшого 3-часового окна.

Основными факторами для развития эндоваскулярных методов лечения инсульта было желание расширить 3-часовое терапевтическое окно и улучшить относительно низкие показатели частоты реканализации после системного тромболизиса при окклюзии крупных артерий (которая часто была причиной развития наиболее тяжелых инсультов). В связи с этим Gregory Del Zoppo, Anthony Furlan, Randall Higashida и Michael Pessin убедили компанию Abbott Laboratories, что самым быстрым способом побудить FDA к одобрению их нового тромболитического препарата, рекомбинантной проурокиназы (r-proUK), будет проведение испытания внутриартериального тромболизиса именно при окклюзии СМА. Соответственно, Del Zoppo, Furlan, Higashida и Pessin разработали дизайн испытаний Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism (PROACT I и PROACT II), чтобы продемонстрировать безопасность, эффективность реканализации и клиническое преимущество внутриартериального введения r-proUK у пациентов с окклюзией СМА в течение 6 часов после развития инсульта [2, 3]. Испытание PROACT-I, в котором в контрольной группе использовали внутриартериальное введение физиологического раствора, прекратили досрочно, поскольку во время периода зачисления в исследование FDA одобрило применение системного тромболизиса, что привело к появлению вопросов об этичности продолжения испытания с использованием плацебо в контрольной группе.

После анализа данных 46 пациентов из испытания *PROACT-I* обнаружили достаточно выраженную эффективность реканализации СМА и четкие критерии клинической эффективности. Кроме того, подавляющему большинству пациентов лечение проводили за пределами 3-часового временнóго окна и, следовательно, они не были кандидатами для проведения системного тромболизиса. По этой причине компания Abbott согласилась финансировать испытание *PROACT-II*, особенно потому, что рассчитанный размер выборки для доказательства эффективности вмешательства составил всего 186 пациентов. В дополнение к проведению вмешательства только при окклюзии СМА, в испытание *PROACT-II* в дизайн внедрили несколько новых изменений. По этическим соображениям ВА введение плацебо в контрольной группе заменили на ВВ введение гепарина. Более интересно, что в испытании *PROACT-II* впервые применили стратификацию пациентов по исходной тяжести инсульта (которую не использовали в испытании

© American Heart Association, Inc., 2016

Адрес для корреспонденции: Wade S. Smith, MD, PhD, Department of Neurology, University of California San Francisco, 505 Parnassus Ave, Room M-830, San Francisco, CA 94143. E-mail: smithw@neurology.ucsf.edu

NINDS) и впервые использовали дихотомизированную оценку по модифицированной шкале Рэнкина: ⩽2 баллов в качестве первичной конечной точки, а не ⩽1 балла при испытаниях системного тромболизиса (допускающую наличие умеренного резидуального дефицита у пациентов с исходно более тяжелыми инсультами). В *PROACT-II*, первом контролируемом испытании эндоваскулярной терапии, по иронии судьбы запрещалось проведение механических манипуляций с тромбом, поскольку целью было изучение эффективности именно r-proUK. Введение препарата занимало около 2 часов, и лечение следовало начинать не позднее 6 часов от момента появления симптомов, в связи с этим временно́е окно составило 8 часов, и этот показатель использовали в нескольких последующих испытаниях эффективности устройств и одном недавнем рандомизированном испытании [4].

В испытании *PROACT-II* показали, что ВА введение r-proUK было безопасным, приводило к разрешению окклюзии на уровне M1 сегмента и абсолютному улучшению клинических исходов на 15% (7 пациентов, которых необходимо пролечить). Тем не менее FDA не одобрило использование r-proUK для внутриартериальной терапии при инсульте из-за небольшого размера выборки и маргинального показателя достоверности (p=0,043) в испытании *PROACT-II*. Существовала также негативная реакция некоторых врачей в ответ над одобрение FDA системного тромболизиса по результатам испытаний NINDS (рассматриваемых как 2 испытания) и затем большого количества испытаний системного тромболизиса с более длительными временны́ми окнами, которые оказались неэффективны (*ECASS I* и *ECASS II* – European Cooperative Acute Stroke Study I и II). Дошло до того, что Association of Academic Emergency Medicine опубликовала заявление, что системный тромболизис не является стандартом оказания медицинской помощи, ссылаясь на отсутствие подтверждающих доказательств в последующих исследованиях. Это мнение также побудило врачей отделений интенсивной терапии отказаться от проведения системного тромболизиса.

Несмотря на отсутствие одобрения FDA, испытание *PROACT-II* завершилось сбалансированно для многих (но не всех) нейроинтервенционалистов и неврологов, укрепив нежелание когда-либо снова рандомизировать таких пациентов. Испытание *PROACT-II* стало началом эры эндоваскулярной терапии инсульта, побудив различные компании к разработке новых устройств для механического удаления тромбов. В самом деле, первое клиническое испытание использования эндоваскулярного устройства при остром инсульте (испытание *TIME* – Thrombectomy in Middle Cerebral Artery Embolism было досрочно прекращено в 2003 г. из-за отрицательных результатов и никогда не публиковалось) было инициировано компанией Possis Medical с использованием устройства Angiojet и модифицированной версии протокола испытания *PROACT-II*. Этого протокола придерживались и в других испытаниях различных устройств (например, лазеров), также с отрицательными результатами.

В дополнение к улучшению реканализации и снижению риска развития кровоизлияний за счет ограничения использования тромболитиков, механические эндоваскулярные устройства были разработаны с целью теоретического снижения риска развития церебральных кровоизлияний и улучшения исходов. Доктор Y. Pierre Gobin в Университете Калифорнии в Лос-Анджелесе запатентовал штопорообразное эндоваскулярное устройство для извлечения оставленных эндоваскулярных спиралей; это устройство можно было экструдировать из катетера и захватить им инородное тело (как правило, спираль), случайно попавшее в церебральные сосуды. Устройство было разрешено к применению для удаления инородных тел отделом по контролю устройств FDA на основе эффективности в нескольких случаях, но не заслужило широкого использования. Впоследствии устройство лицензировала компания Concentric Medical, Inc. и назвала ретривером Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCI). Компания Concentric использовала 510-K нормативно-правовой путь FDA, чтобы одобрить применение устройства (устройства одобрены, но не утверждены). Этот нормативно-правовой путь подразумевает, что новое устройство рассматривают по существу эквивалентно одобренному, предиктивному устройству, а также что устройство безопасно во время использования при заболеваниях [5]. Определение эффективности других устройств редко требовалось во время начала проведения этого испытания, поскольку эффективность является функцией и устройства, и лица, его использующего, а у FDA нет возможности утверждать кандидатуру эндоваскулярного хирурга. Итак, путь одобрения устройства MERCI был существенной эквивалентностью сам по себе (для удаления инородных тел и тромбов как инородных тел), это устройство позволяло разрешить окклюзию сосудов лучше, чем при естественном течении заболевания, и оно было безопасным при использовании у пациентов с инсультом.

При использовании контрольной частоты реканализации в 18% в испытании *PROACT-II* в качестве ориентира в несравнительное испытание *MERCI* включили 153 пациента и показали, что при применении устройства происходила реканализация 48% внутричерепных сосудов, в т.ч. основной артерии, а частота развития внутримозгового кровоизлияния составила <3% при рассмотрении внутримозговых кровоизлияний по типу внутримозговой гематомы 2-го типа [6]. Достигнутый показатель реканализации был значительным и соответствовал первичной конечной точке этого испытания. Результаты анализа по подгруппам продемонстрировали значимое различие в частоте развития благоприятного клинического исхода и уровне летальности в пользу пациентов с реканализацией, а многофакторные модели свидетельствовали о том, что реваскуляризация была прогностическим фактором развития благоприятного клинического исхода. Эти данные были представлены консультативной группе FDA в

феврале 2004 г. ведущим исследователем Wade Smith. Члены консультативной группы высказали критические замечания относительно того, что в испытании не проводили рандомизацию для сравнения с эффективностью медикаментозной терапии и были несколько шокированы в целом высоким уровнем летальности (42%) [7]. Поскольку в то время в исследованиях принимали участие немногочисленные пациенты с ангиографически подтвержденной окклюзией крупных артерий, было мало сравнительных данных по уровню летальности, особенно при окклюзии дистальных отделов сонной и основной артерий. В ответ на критические замечания были представлены дополнительные данные (сравнение с испытанием *PROACT-II* и другими исследованиями), свидетельствующие об эффективности ретриверной системы, а также обзор небольшого на тот момент количества литературных данных об уровне летальности при окклюзии крупных артерий, и комитет FDA одобрил использование ретривера MERCI как первого устройства для удаления тромбов при остром ишемическом инсульте в августе 2004 г. Однако формулировка «утверждение» не указывала, что с помощью устройства можно лечить инсульт, поскольку это потребовало бы одновременного рандомизированного контроля.

Одобрение FDA устройства MERCI вызвало в то время выраженные споры по нескольким причинам: (1) неврологи имели небольшой опыт работы с 510-K нормативно-правовым путем одобрения FDA (даже если это предусмотрено Конгрессом) [5], отчасти потому, что медицинские устройства не играли главной роли в неврологии; (2) *PROACT-II* предоставило высококачественные рандомизированные данные по ВА введению proUK в поддержку утверждения препарата, но FDA отказалось его утвердить [8] и (3) комитет рекомендовал не утверждать использование ретривера MERCI. Тем не менее FDA все равно его одобрило (т.к. комитет не видел дополнительных данных, представленных спонсором, хотя они были опубликованы, но позднее [9]). Werner Hacke публично заявил во время пресс-конференции «На мне есть MERCI». И, наконец, компания Concentric Medical провела успешные переговоры о возмещении затрат на лечение диагностически-связанных групп через Centers for Medicare&Medicaid Services для инсульта, пролеченного с помощью эмболэктомии, равном возмещению затрат на лечение при краниотомии. Это привлекло внимание администраторов клиник, поскольку объемы возмещения затрат на проведение системного тромболизиса были значительно меньше. Многие критиковали эту компенсацию как превращающую исследование эмболэктомии в нерандомизированное.

Результаты последующего несравнительного испытания (*Multi-MERCI trial* [10]) позволили одобрить использование нового, более эффективного устройства, и к 2010 г. эти устройства уже использовали при лечении более 10 000 случаев инсульта во всем мире. Многие из нас по-прежнему выступали за рандомизированное испытание устройства по сравнению с медикаментозной терапией, но интервенционалистов трудно было убедить в рандомизации, в основном потому, что они были под влиянием результатов испытания *PROACT-II* и у всех у них были в арсенале свои собственные случаи из практики. В то же время, Joseph Broderick и его коллеги инициировали проведение исследования Interventional Management of Stroke-III для изучения эффективности вмешательства по сравнению с медикаментозной терапией в группе пациентов со средней тяжестью инсульта, которым был показан системный тромболизис [11]. В этом исследовании не удалось продемонстрировать эффективность ретриверной системы, и предоставление его результатов на Международном Конгрессе по инсульту в 2013 г. нанесло тяжелый удар по этой области исследований. Два других испытания по сравнению внутривенной и внутриартериальной терапиями, опубликованные в том же выпуске журнала New England Journal of Medicine, также продемонстрировали отсутствие эффективности механической ретриверной системы (SYNTHESIS – Intra-Arterial Versus Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Expansion и MR-RESCUE – Mechanical Retrieval and Recanalization of Stroke Clots Using Embolectomy).

Однако в этих трех испытаниях имели место ограничения из-за их дизайна. В испытании Interventional Management of Stroke-III, самом крупном из трех перечисленных, использовали пороговое значение оценки по NIHSS, а не результаты компьютерной томографической ангиографии (КТА) для отбора пациентов в группу лечения (поскольку КТА редко использовали в повседневной клинической практике на момент начала этого 8-летнего испытания). Не удивительно, что у 7,8% пациентов, рандомизированных в группу внутриартериальной терапии, отметили наличие полной реканализации при поступлении в ангиографическое отделение и проведении первоначального обследования. Это привело к дилюции истинной целевой выборки исследования и снижению его мощности. В связи с широким внедрением КТА в клиническую практику в некоторых, если не во всех центрах, пациентов стали отбирать в группы лечения именно по данным КТА. Результаты анализа по подгруппам в испытании Interventional Management of Stroke-III показали, что эффективность внутриартериальной терапии была маргинально достоверной [12], но, к сожалению, это испытание было досрочно прекращено комитетом по мониторингу безопасности данных по причине нецелесообразности без изучения результатов этого анализа.

Скорее всего, разочарованные низкой частотой реканализации при использовании различных устройств в то время, в 2005–2006 гг. нейроинтервенционалисты начали использовать коронарные или саморасширяющиеся стенты не по показаниям, для реканализации крупных внутричерепных артерий в качестве экстренной процедуры. Вскоре появились сообщения об опыте работы с использованием стента в качестве ловушки для тромба (т.е. стентирование тромба с последующим его удалением без фиксации стента в артерии), и это стало началом эпохи стент-ретриверов [13–15]. Были

разработаны два стент-ретривера (Solitaire и Trevo), и эффективность их использования была изучена в двух рандомизированных испытаниях, показавших значительно бóльшую частоту реканализации (до 90%) по сравнению с предикатом MERCI [16, 17].

Сразу же после этого начали проведение шести испытаний, предназначенных для оценки клинической эффективности этих устройств по сравнению с медикаментозной терапией (некоторые, после обязательного предварительного системного тромболизиса, в некоторых, системный тромболизис проводили по усмотрению лечащего врача), с участием пациентов с инсультом в каротидном бассейне. За исключением одного исследования, лечение начинали в течение 6 часов от момента появления симптомов инсульта. В испытании *MR CLEAR* впервые привели и опубликовали данные о том, что для достижения благоприятного исхода необходимо было пролечить 3–4 пациента, и частота развития внутричерепного кровоизлияния была ничтожной [18]. Это побудило комитеты по контролю безопасности в 5 других испытаниях провести промежуточный анализ данных, и проведение всех испытаний по отдельности было остановлено по причине эффективности [4, 19–21] (и THRACE-NCT01062698). Совсем недавно Американская ассоциация сердца/Американская ассоциация инсульта опубликовала пересмотренные стандарты по лечению острого ишемического инсульта, указав, что механическая эмболэктомия имеет класс 1, уровень доказательств А по эффективности, и должна быть методом выбора при лечении пациентов в центрах с возможностью проведения эндоваскулярной терапии [22]. В дальнейших запланированных испытаниях будут принимать участие пациенты с инсультом при пробуждении (NCT02143383), и значительные усилия будут направлены на лечение больных в максимально короткие сроки, как наши коллеги-кардиологи поступают при инфаркте миокарда.

Со времени первого одобрения использования эндоваскулярного устройства FDA в 2004 г. для улучшения дизайна устройств и подтверждения эффективности этого метода лечения потребовалось 11 лет. Несмотря на то что мы стали свидетелями захватывающих событий в области медицины, вышеописанные дебаты на протяжении десятилетия оставили многих пациентов без лечения, т.к. некоторые врачи скептически относились к эффективности устройств и хотели получить класс 1, уровень доказательств А до внедрения этого метода лечения в их клиниках. В конечном счете все, что мы ищем, это высококачественные данные рандомизированных исследований, но многие авторы считают, что это занимает слишком много времени отчасти из-за процесса регулирования и возмещения затрат на лечение, принятого в настоящее время в Соединенных Штатах и других странах. Мы присоединяемся к другим авторам, которые рекомендуют, чтобы Center for Medicare & Medicaid Services не возмещали затраты на лечение с использованием недавно одобренного устройства до тех пор, пока устройство используется в рандомизированном исследовании достаточной мощности, чтобы подтвердить или опровергнуть его клиническую эффективность. Нормативно-правовой процесс 510-K очень удобен, поскольку он позволяет компаниям быстро внедрять инновационные перспективные устройства. Однако эти устройства не должны продаваться для использования вне клинических испытаний пока они не доказали своей эффективности. Такая стратегия возмещения затрат на лечение приведет к более быстрому определению эффективности и отказу от использования перспективных, но неэффективных устройств. В этой концепции соблюдается наименее обременительное правило, которое в настоящее время используется в комитете по устройствам FDA, и оно соответствует желанию Center for Medicare & Medicaid Services улучшить состояние здоровья пациентов. По нашим расчетам, возможно, мы потеряли от 4 до 5 лет для получения класса 1, уровня доказательств А эффективности эмболэктомии, и если бы стратегии Center for Medicare & Medicaid Services были приняты на законодательном уровне, то это привело бы к улучшению состояния тысяч пациентов. Мы снимаем шляпы перед теми интервенционалистами, неврологами, координаторами клинических исследований, медицинскими сестрами, наблюдательными советами центров и промышленными спонсорами, которые не побоялись рандомизировать пациентов в эти испытания и доказать эффективность вмешательства, которая, как многие из нас надеялись, оказалась достоверной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zeumer H., Hacke W., Ringelstein E.B. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. AJNR Am J Neuroradiol. 1983;4:401–404.
2. del Zoppo G.J., Higashida R.T., Furlan A.J., Pessin M.S., Rowley H.A., Gent M. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. Stroke. 1998;29:4–11.
3. Furlan A., Higashida R., Wechsler L., Gent M., Rowley H., Kase C., et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism. JAMA. 1999;282:2003–2011.
4. Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E., de Miquel M.A., Molina C.A., Rovira A., et al; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. N Engl J Med. 2015;372:2296–2306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780.
5. Felten R.P., Ogden N.R., Peña C., Provost M.C., Schlosser M.J., Witten C.M. The Food and Drug Administration medical device review process: clearance of a clot retriever for use in ischemic stroke. Stroke. 2005;36:404–406. doi: 10.1161/01.STR.0000153063.54972.91.
6. Smith W.S., Sung G., Starkman S., Saver J.L., Kidwell C.S., Gobin Y.P., et al; MERCI Trial Investigators. Safety and effica-

cy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCI trial. Stroke. 2005;36:1432–1438. doi: 10.1161/01.STR.0000171066.25248.1d.

7. Becker K.J., Brott T.G. Approval of the MERCI clot retriever: a critical view. Stroke. 2005;36:400–403. doi: 10.1161/01.STR.0000153056.25397.ff.
8. Furlan A.J., Fisher M. Devices, drugs, and the Food and Drug Administration: increasing implications for ischemic stroke. Stroke. 2005;36:398–399. doi: 10.1161/01.STR.0000153057.07181.94.
9. Josephson S.A., Saver J.L., Smith W.S.; Merci and Multi Merci Investigators. Comparison of mechanical embolectomy and intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCI and Multi MERCI compared to PROACT II. Neurocrit Care. 2009;10:43–49. doi: 10.1007/s12028-008-9167-7.
10. Smith W.S., Sung G., Saver J., Budzik R., Duckwiler G., Liebeskind D.S., et al; Multi MERCI Investigators. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial. Stroke. 2008;39:1205–1212. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.497115.
11. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M., Yeatts S.D., Khatri P., Hill M.D., et al; Interventional Management of Stroke (IMS) III Investigators. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke. N Engl J Med. 2013;368:893–903. doi: 10.1056/NEJMoa1214300.
12. Demchuk A.M., Goyal M., Yeatts S.D., Carrozzella J., Foster L.D., Qazi E., et al; IMS III Investigators. Recanalization and clinical outcome of occlusion sites at baseline CT angiography in the Interventional Management of Stroke III trial. Radiology. 2014;273:202–210. doi: 10.1148/radiol.14132649.
13. Kelly M.E., Furlan A.J., Fiorella D. Recanalization of an acute middle cerebral artery occlusion using a self-expanding, reconstrainable, intracranial microstent as a temporary endovascular bypass. Stroke. 2008;39:1770–1773. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.506212.
14. Castaño C., Serena J., Dávalos A. Use of the new solitaire ™ AB device for mechanical thrombectomy when Merci clot retriever has failed to remove the clot. A case report. Interv Neuroradiol. 2009;15:209–214.