

ТЕРАПЕВТИЧНО ПРИЛОЖЕНИЕ НА УЛТРАЗВУК ПРИ ОСТРИ ИСХЕМИЧНИ СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

Е. ВАВРЕК

Клиника по неврология, УМБАЛ „Царица Йоанна” – ИСУЛ – София

THERAPEUTIC APPLICATION OF ULTRASOUND IN ACUTE ISCHEMIC VASCULAR DISEASES

E. VAVREK

Clinic of Neurology, UMHAT “Tsaritsa Yoanna” – ISUL – Sofia

Резюме. През последните години активно се развива ново терапевтично приложение на ултразвуковите методики. След началните експерименти *in vitro* и с животни и утвърждаването на тромболизата за лечение на исхемичните мозъчни инсулти започна активното приложение на транскраниалния ултразвук (УЗ) с тромболитична цел. Използва се както съвместното приложение на УЗ с rTPA, така и самостоятелното озвучаване. Резултатите от най-голямото проучване CLOTBUST при исхемични мозъчни инсулти показват, че чрез приложението на 2 MHz честотния ултразвуков сигнал се подобрява кръвотокът, което несигнификантно води до по-добро възстановяване за 2 часа и по-добро възстановяване на третия месец, без при това да се увеличава честотата на мозъчните кръвоизливи. Sonolysis study (от 2008 г.) е първото по рода си двойнослъпо мултицентрово плацебо-контролирано проучване за подпомогната с ултразвук тромболиза при болни с остър миокарден инфаркт. Доразвитието на това направление на ултразвуковите методики предстои.

Ключови думи: ултразвук, тромболиза, терапия, доплерова сонография, сонотромболиза, сонотрипсия

Summary. During the last years, active development of new therapeutic application of medical ultrasound techniques began. After the first experiments *in vitro*, after the animal studies and after thrombolysis affirmed itself in the treatment of ischemic strokes, the wide use of the transcranial ultrasound with thrombolytic purpose was introduced. Ultrasound is used with or without rTPA. The results of the big study CLOTBUST show that the use of ultrasound improves the bloodstream, which insignificantly leads to a better restoration at the third month, with no increase of the frequency of intracerebral hematoma. The Sonolysis study (started in 2008) is the first of a kind multicenter, double-blind placebo-controlled study of ultrasound augmented thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. Further development of this type of the ultrasound techniques lies ahead.

Key words: ultrasound, thrombolysis, therapy, Doppler sonography, sonolysis, sonotripsy

Подпомогнатата с ултразвук тромболиза е нов метод, който се използва в съдовата неврология за лечението на исхемични мо-

зъчни инсулти. Съвременният етап на развитието на метода започва с първите съобщения от началото на настоящото хиля-

долетие. Те са свързани с наблюдавано увеличение на честотата на реканализацията на съдове от системата на средната мозъчна артерия по време на ултразвуково мониториране на пациенти, лекувани с рекомбинантен тъканен плазминогенен активатор (Actilyse) [2, 4, 7, 13, 14, 33]. През 2004 г. бяха публикувани резултатите на първото двойносляпо рандомизирано клинично проучване CLOTBUST – фаза II, което доказва по-голяма честота на реканализация, по-малка честота на реоклузия; също така установи статистически незначимо клинично подобрене при пациенти с исхемичен инсулт в СМА след двучасово паралелно на венозна тромболиза с Actilyse двумегагерцово ултразвуково трансемпорално озвучаване в М3 сегмент на средната мозъчна артерия на засегнатата страна [6, 8, 9].

Същността на ултразвуковата тромболиза е продължително озвучаване с пулсов доплеров сигнал на частично или напълно обтуриран мозъчен съд в острата фаза на исхемичен мозъчен инсулт [2, 4]. Днес съществува методика с два основни варианта – сонотромболиза в тесен смисъл на думата и сонотрипсия. Сонотромболизата е метод, при който озвучаването е паралелно на венозна тромболиза с алтеплаза, докато по време на сонотрипсията не се използва медикамент, а единствено ултразвукова енергия; лабораторни изследвания насочват към очакване на по-значим ефект от сонотрипсията при пациенти на антиагрегантно лечение [15, 17, 18, 22, 30].

За механизма на действие на сонотромболизата и сонотромботрипсията има няколко теории. Господстващата хипотеза е свързана с механичен ефект на ултразвуковите вълни – механична дисрупция на тромба, евентуално опосредствана и от кавитация. Този механизъм е по-значим при по-ниските честоти [2, 4, 25, 31, 34]. Смята се също и че ултразвуковите вълни създават по-широка повърхност за действие на

rtPA [2, 4, 25, 31, 34]. Обсъжда се възможна дилатация, като следствие на освобождаване на NO въпреки известната му невротоксичност и нееднозначното му действие при исхемичен инсулт [17, 32]. Азотният оксид се използва при продължаващото и в момента клинично проучване ENOS при ИМИ, в което се търси и хипотензивният му ефект [16]. През 2006 г. Iida публикува данни за вазодилатация след трансдермално приложение и на нискочестотен 29 kHz ултразвук (озвучавана е брахиална артерия) [19]. Друга предложена хипотеза е свързана с локална хипертермия [2, 4, 25, 31, 34]. Тази хипотеза е доста спорна, с оглед на установения вече невропротективен ефект на леката и предимно на умерената хипертермия (33 градуса) в острата фаза на мозъчния инфаркт [21, 34, 36].

Развитието на методиката се свързва основно с установяване на оптималните основни параметри – честота, мощност, продължителност, местоположение на озвучаването, както и с употребата на микро- и наномехурчета [5, 18, 22, 23, 34, 35].

В момента се използват диагностични честоти (2 MHz). Ниските честоти са доказано по-ефективни за лизиране на тромбите, но не са безопасни – водят до повишена честота на мозъчните кръвоизливи. Това се установи от прекратеното клинично проучване TRUMBI (използвана честота 1 kHz) [12, 27]. При диагностичните честоти по-голямата част от излъчваната енергия се абсорбира от черепа, като според някои модели останалата енергия не може да доведе до тромболизиращ ефект [26]. При тези честоти CLOTBUST доказва, че няма нарастване на хеморагиите. Използваната мощност има известни вариации ($0.5-2\text{W}/\text{cm}^2$) и не се цитира от всички публикации, като в CLOTBUST са използвани 750 mW [5, 6, 8, 9, 12, 25]. Продължителността на инсонацията обикновено е 1 или 2 часа, като при сонотромболиза обичайно началото на озвучаването съвпада с началото на

инфузията на тромболитичния медикамент. Инсонацията е трансемпорална, използваната дълбочина не е константа, а се дефинира като мястото с най-нисък кръвоток по скалата TIBI. Скалата TIBI е аналог на кардиологичната скала TIMI, която се използва при ОМИ [2, 4, 25]. Под употреба на микромехурчета се разбира най-често използването на ултразвуков контраст по време на сонотромболизата, което допълнително повишава ефективността [23]. Наномехурчета, натоварени с ултразвуков контраст, са използвани при прекратеното поради хеморагични усложнения проучване TUCSON [28]. Като добра перспектива се приема системната инфузия на натоварени с медикамент (тромболитик) нано(микро-)мехурчета, като ултразвукът се използва за селективна дисрупция и съответно селективно локално действие на медикамента [34].

Основните ограничения на неврологичната сонотромболиза са свързани с използвания тромболитик (за венозна тромболиза одобрен засега е само Actilyse, а за момента методът не е използван при артериална тромболиза), както и с основното усложнение – мозъчния кръвоизлив. Това ограничава мощността, честотите, продължителността и съпътстващия агент [2, 4, 25, 34]. In vitro са изследвани взаимодействията на различни честоти ултразвук с различни тромболитични агенти [25].

Начален опит в сонотромболизата и сонотрипсията има и в България [1, 3].

Кардиологичната сонотромболиза е в значително по-ранна фаза на развитие. Публикувани са основно проучвания in vitro и при животински модели [25]. За ефективни се смятат катетърни и трансдермални приложения [10]. Siegel установява през 2004 г., че 27 kHz честота подобрява миокардната перфузия при кучета и прасета. Не е прилаган тромболитик, ултразвукът е използван през опрян до миокарда мехур с течност [29]. През 2003 г. Jeon публикува приложение на 27 kHz ултразвук + rtPA за

90 минути при кучета с индуцирана тромботична оклузия на LCA [20]. През 2004 г. Oliversona съобщава данни за ултразвукова увреда на исхемизиран миокард след едночасово озвучаване с 1 MHz при прасета [24]. В проучванията се използват честоти от 26 kHz до 1 MHz (до 4 MHz in vitro), съпътстващите медикаменти, когато са използвани, са rtPA, SK, ASA, Heparin и други, продължителността е от 20 до 200 минути (до 4 часа при in vitro модели) [25].

От 2003 г. датира статията на Cohen за трансдермално озвучаване за сонотромболиза при ОМИ. Не са установени големи странични явления. TIMI II и III е постигната при 84% [11, 31].

През декември 2008 г. Slikerveer и сътр. публикуват дизайна на мултицентрово рандомизирано placebo-контролирано проучване (Sonolysis study) за сонолиза при пациенти с ОМИ със ST-елевация. Използват се микромехурчета, като източникът е контрастният агент Luminity. Всички пациенти получават по протокол за кардиологична тромболиза в Холандия венозно 500 mg аспирин, 5000 Е хепарин и 50 mg алтеплаза. Продължителността на вливането на контрастния агент ще е 15 минути [31].

На настоящия етап на развитие е възможно в кардиологията да се използва част от неврологичния опит, за да се повиши честотата на реканализацията при венозната кардиологична тромболиза над 60%. Може да се използват честоти от 2 и повече MHz, като подпомагането на реканализацията е установено от неврологичните проучвания. Ефект също е констатиран и от приложението на микромехурчетата. В някои случаи, когато има противопоказания за венозна тромболиза, може да се използва и само ултразвук.

При развитието на кардиологичната сонотромболиза трябва се имат предвид някои основни разлики между ОМИ и ИМИ. Такава разлика е, че ИМИ по правило засяга по-големи съдове от коронарните арте-

рии. Другата разлика се дължи на абсорбцията на енергия от черепа. Основното усложнение при церебралната сонотромболиза – мозъчният кръвоизлив, може да се свърже с директна увреда от ултразвук, като следствие при ИМИ ниските честоти нямат приложение. Тъй като това усложнение е по-малко вероятно след кардиологична сонотромболиза, тук е по-голям изборът на честоти. В същото време трябва да се държи сметка и за миокардната ултразвукова увреда [24].

В заключение, кардиологичната сонотромболиза е един обещаващ метод, чието доказване (или опровергаване) предстои. Предстои и уточняване на оптималните параметри.

Библиография

1. Ваврек, Е., И. Стайков и И. Стоянов. Клиничен случай на приложение на транскраниална доплерова сонография при тромболиза с терапевтична цел. – *Ангиол. и съд. Хир.*, 2007, № 2, 5-8.
2. Клисурски, М. Сонотромболиза. – *Невросоногр. и мозъчна хемодин.*, 2, 2006, № 2, 61-66.
3. Клисурски, М., Е. Василева, Е. Ваврек, Н. Симеонов, Т. Стефанов, М. Радева и М. Миланова. Сонотромболиза при пет болни с остър исхемичен мозъчен инсулт (постер). Неврологичен конгрес. София, 2009.
4. Стайков, И., Е. Ваврек и И. Стоянов. Терапевтично приложение на доплерова сонография при тромболиза.
5. Alexandrov, A. et N. M. Bornstein. Advances in Neurosonology 2005. – *Stroke*, 37, 2006, 299.
6. Alexandrov, A. V. et al., Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings on the CLOTBUST trial. *J. Neuroimaging*, 14, 2004, № 2, 113-117.
7. Alexandrov, A. V. et al. High rate of complete recanalization and dramtid clinical recovery during tPA infusion when continuously monitored with 2-MHz transcranial Doppler monitoring, *Stroke*, 31, 2000, № 3, 610-614.
8. Alexandrov, A. et al. Ultrasound-Enhanced Systemic Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. – *N. Engl. J. Med.*, 351, 2004, № 21, 2170-2178.
9. Alexandrov, A. V., A. W. Wojner et J. C. Grotta. CLOTBUST: design of a randomized trial of ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke. – *J. Neuroimaging*, 14, 2004, № 2, 108-112.
10. Atar, S. et al. Ultrasonic thrombolysis: Catheter-delivered and transcutaneous applications. – *Eur. J. Ultrasound*, 9, 1999, 39-54.
11. Cohen, M. G. et al. Transcutaneous ultrasound-facilitated coronary thrombolysis during acute myocardial infarction. – *Am. J. Cardiol.*, 92, 2003, 454-457.
12. Daffertshofer, M. et al. Transcranial low-frequency ultrasound-mediated thrombolysis in brain ischemia: increased risk of hemorrhage with combined ultrasound and tissue plasminogen activator: results of a phase II clinical trial. – *Stroke*, 36, 2005, № 7, 1441-1446.
13. De-Bray, J. M., F. Tranquart et F. Dubas. Pulsed transcranial Doppler examination in the acute phase of stroke. – *Rev. Neurol. (Paris)*, 160, 2004, № 1, 137-142.
14. Eggers, J. et al. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. – *Ann. Neurol.*, 53, 2003, № 6, 797-800.
15. Eggers, J. et al. Sonothrombolysis in acute ischemic stroke for patients ineligible for rt-PA. – *Neurology*, 64, 2005, 1052-1054.
16. ENOS Efficacy of Nitric Oxide in Stroke Trial. Stroke Center Stroke Trials Registry, 2002.
17. Francis, C. Therapeutic effects of ultrasound. – *Neurology*, 64, 2005, 935.
18. Frenkel, V. et al. Pulsed High-intensity focused ultrasound enhances thrombolysis in an in vitro model. – *Radiology*, 239, 2006, 86-93.
19. Iida, K. et al. Noninvasive low-frequency ultrasound energy causes vasodilation in humans. – *J. Am. Coll. Cardiol.*, 48, 2006, № 3, 532-537.
20. Jeon, D. S. et al. Noninvasive transcutaneous ultrasound augments thrombolysis in the left circumflex coronary artery-an in vivo canine study. – *Thromb. Res.*, 110, 2003, № 2, 149-158.
21. Krieger, D. W. et al. Cooling for acute ischemic brain damage (cool aid): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. – *Stroke*, 32, 2001, № 8, 1847-1854.
22. Meairs, S. et C.-E. Dempfle. In Vitro models for assessing transcranial ultrasound-enhanced thrombolysis. – *Stroke*, 36, 2005, 929-a.
23. Molina, C. et al. Microbubble administration accelerates clot lysis during continuous 2-MHz ultrasound monitoring in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. – *Stroke*, 37, 2006, 425.
24. Olivecrona, G. K. et al. Can pulsed ultrasound increase tissue damage during ischemia? A study of the effects of ultrasound on infarcted and non-infarcted myocardium in anesthetized pigs. – *Cardiovasc. Disord.*, 5, 2005, № 1, 8.
25. Pfaffenberger, S. et al. Ultrasound thrombolysis. – *Thromb Haemost.*, 94, 2005, 26-36.
26. Pfaffenberger, S. et al. Can a commercial diagnostic ultrasound device accelerate thrombolysis? – an in vitro stroke model. – *Cardiovasc. Pathol.*, 13, 2004, № 3, Suppl. 1, 176.
27. Reinhard, M. et al. Blood-brain barrier disruption by low-frequency ultrasound. – *Stroke*, 37, 2006, 1546-1548.
28. Ringleb. Thrombolysis in acute stroke, Presentation, Danube University, Krems, Austria, 04.2008

29. Siegel, R. J. et al. Noninvasive transcutaneous low frequency ultrasound enhances thrombolysis in peripheral and coronary arteries. – Echocardiography, **18**, 2001, 247-257.
30. Skoloudik. Sonothrombolysis and sono-thrombotripsy (Oral presentation). ...Warsaw, 04.04.2008
31. Slikkerveer, J. et al. Ultrasound enhanced pre-hospital thrombolysis using microbubbles infusion in patients with acute ST elevation myocardial infarction: Rationale and design of the Sonolysis study. – Trials, **9**, 2008, 72.
32. Suchkova, V. N. et al. Ultrasound improves tissue perfusion in ischemic tissue through a nitric oxide dependent mechanism. – Thromb Haemost., **88**, 2002, № 5, 865-870.
33. Syme, P. Five further cases of spontaneous recanalisation during transcranial Doppler insonation – is this enhanced endogenous thrombolysis? – J. Cerebrovas. Dis., **16** (suppl 4) 47 (Poster presentation ESC 2003).
34. Vavrek, E. Acute ischemic stroke. A therapeutic application of the doppler sonography with(out) thrombolysis, Danube University, Krems, Austria, 2008.
35. Viguier, A. et al. Continuous monitoring of middle cerebral artery recanalization with transcranial color-coded sonography and Levovist. – J. Thromb. Thrombolysis, **19**, 2005, № 1, 55-59.
36. Wagner, S. et al. Topographically graded postischemic presence of metalloproteinases is inhibited by hypothermia. – Br. Res., **984**, 2003, № 1-2, 63-75.

Постъпила – 06.01.2010 г.

✉ *Адрес за кореспонденция:*

Д-р Евгений Ваврек
Клиника по неврология
УМБАЛ „Царица Йоанна” – ИСУЛ
ул. „Бяло море” № 8
1527 София

✉ *Address for correspondence:*

Evgenii Vavrek, M. D.
Clinic of Neurology
University Hospital “Tsaritsa Yoanna” – ISUL
8, Byalo more Str.
Bg – 1527 Sofia