

Н.В. Пизова

Кафедра неврологии и медицинской генетики с курсом нейрохирургии ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте

Системный внутривенный тромболит с применением рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) является доказанным эффективным методом лечения определенной категории пациентов с ишемическим инсультом в течение первых 4,5 ч после развития заболевания. Тромболитическая терапия (ТЛТ) способствует достижению реперфузии ишемического участка головного мозга, тем самым улучшая функциональное состояние пациента. Представлены результаты международных исследований, посвященных ТЛТ, рассмотрены терапевтические стратегии.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реперфузия, системный внутривенный тромболитис.

Контакты: Наталья Вячеславовна Пизова pizova@yandex.ru

Для ссылки: Пизова НВ. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2013;(3):55–9.

Thrombolytic therapy for ischemic stroke

N. V. Pizova

Department of Neurology and Medical Genetics with Course of Neurosurgery, Yaroslavl State Medical Academy, Ministry of Health of Russia

Systemic intravenous thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) is a proven effective treatment in a certain category of patients with ischemic stroke during the first 4.5 hours after onset of this disease. Thrombolytic therapy (TLP) promotes the achievement of reperfusion in the cerebral ischemic portion, thus improving the patient's functional state. The results of international trials of TLP are presented and therapeutic strategies considered.

Key words: ischemic stroke, reperfusion, systemic intravenous thrombolysis.

Contact: Natalia Vyacheslavovna Pizova pizova@yandex.ru

For reference: [Pizova NV. Thrombolytic therapy for ischemic stroke. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2013;(3):55–9.]

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2013-2342>

Одной из наиболее важных проблем современной неврологии являются профилактика, диагностика и лечение инсульта, что обусловлено значительной распространенностью заболевания, высокой частотой инвалидизации и смертности. Ежегодно в мире регистрируется около 20 млн инсультов, примерно 5 млн больных погибают. После инсульта лишь 15–20% пациентов возвращаются к труду, многим требуется уход родственников, которые находятся в трудоспособном возрасте, что определяет социально-экономическое значение данной проблемы [1–5].

В России, как и в большинстве стран мира, преобладает ишемический инсульт (ИИ). В каждом случае следует установить непосредственную причину ИИ, так как от этого будут зависеть терапевтическая тактика, а также методы вторичной профилактики [3, 6]. В большинстве случаев ИИ вызван закупоркой церебральной артерии тромбом или эмболом [7].

В лечении инсульта принято выделять базисную (недифференцированную) терапию, которая не зависит от характера инсульта (ишемический или геморрагический), и дифференцированную терапию, определяемую характером инсульта. Базисная терапия инсульта направлена на поддержание основных жизненно важных функций организма и включает обеспечение адекватного дыхания, поддержание кровообращения, контроль и коррекцию водно-электролитных

нарушений, уменьшение отека мозга, профилактику и лечение пневмонии. Специфическое лечение при ИИ состоит в проведении реперфузионной (тромболитической) терапии.

Наиболее современным методом лечения ИИ, развивающегося на фоне тромбоза церебральных артерий, является так называемый тромболитис, который достигается внутривенным или внутриартериальным введением тканевого активатора плазминогена (rt-PA).

Внедрение в терапевтическую практику тромболитической терапии (ТЛТ) связано с данными о механизмах гибели нейронов при острой ишемии. Доказано, что когда на фоне окклюзии церебральной артерии развивается ИИ, то в относительно небольшой зоне головного мозга быстро происходит гибель нейронов (так называемая ядерная зона ишемии). В последующие 6–12 ч наблюдается отсроченная гибель большинства нейронов в результате сложного каскада патохимических реакций на клеточном уровне (нейроны «ишемической полутени»). Именно поэтому устранение артериальной окклюзии и восстановление кровотока в первые часы инсульта потенциально может предотвратить гибель нейронов «ишемической полутени», а следовательно, уменьшить размеры инфаркта мозга и выраженность неврологического дефекта [8].

Различают медикаментозную ТЛТ, включающую системный внутривенный (ВВ) тромболитис, внутриартери-

альный (ВА) селективный тромболитик с внутриартериальным введением фибринолитика (медикаментозный ВА тромболитик), и ТЛТ с использованием механических устройств для реканализации (аспирационный катетер, устройства Penumbra, Catch, Merci Retrieval System, ультразвуковая деструкция тромба и т. д.), а также комбинации медикаментозной ТЛТ и механических технологий. Процент реканализации напрямую зависит от метода введения тромболитика (внутривенное или внутриартериальное, изолированное введение препарата или комбинация с инструментальными методами воздействия) и составляет, по данным разных авторов, от 43 до 71% [9, 10].

На сегодняшний день внутривенное введение rt-PA в дозе 0,9 мг/кг, максимально – 90 мг (10% дозы болюсно, последующая инфузия в течение 60 мин в первые 4,5 ч после развития ИИ) имеет самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) и рекомендовано к применению в европейских [11] и североамериканских руководствах [12] по ведению пациентов с ИИ. Благоприятное влияние тромболитика на исход ИИ доказано как в рамках контролируемых исследований, так и в повседневной клинической практике. Опубликованы результаты международных плацебо-контролируемых исследований, нескольких метаанализов, а также данные международного регистра SITS по изучению эффективности и безопасности внутривенного введения rt-PA для лечения острого ИИ.

Принципиальным является вопрос о сроках проведения тромболитика. Установлен положительный эффект данного метода, если он применяется в первые 4,5 ч после появления неврологических симптомов [13]. ТЛТ – единственный метод специфического лечения ИИ с установленной высокой степенью доказательности, приводящий к реканализации и позволяющий добиться полной физической независимости у 1 из 10 больных [14]. J.-H.Rha и J.L.Saver [9] на основании метаанализа данных о медикаментозной реперфузионной терапии отметили хорошее восстановление утраченных функций спустя 3 мес после инсульта у 58,1% больных (с успешной реканализацией), частота смертельных исходов составила в среднем 14,4% у пациентов с успешной реканализацией и 41,6% у больных, у которых реперфузия не достигнута.

В настоящее время фибринолитические препараты первого поколения (стрептокиназа, стрептодеказа, фибринолизин) для лечения ИИ не применяются [15], поскольку во всех исследованиях с применением данных препаратов отмечалась высокая частота геморрагических осложнений, приводящих к достоверно более высокой летальности по сравнению с больными, получавшими плацебо. Для системной ТЛТ при ИИ в настоящее время используется rt-PA (алтеплаза), который вводят в соответствии с результатами ECASS III в первые 4,5 ч от момента развития инсульта [11, 16]. В Российской Федерации соответствующие изменения в инструкцию к препарату были внесены 25.05.2011 г. Согласно этим изменениям, «терапевтическое окно» для применения rt-PA составляет первые 4,5 ч после развития заболевания. Применение rt-PA (Актилизе®) не показано для терапии острого инсульта у детей и подростков в возрасте до 18 лет; с осторожностью препарат используют у пациентов старше 80 лет, поскольку по сравнению с более молодыми пациентами у них могут повышаться риск мозгового кровоизлияния и снижаться общий эффект лечения. Поэтому во-

прос о применении Актилизе® должен решаться индивидуально с учетом предполагаемого риска.

Впервые клиническое применение rt-PA для ВВ ТЛТ у больных ИИ (инфаркт мозга) было разрешено в США в 1996 г., при этом главным основанием являлись результаты мультицентрового испытания, проведенного Национальным институтом неврологических заболеваний и инсульта США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS). Анализ 624 случаев ИИ показал, что в группе пациентов, у которых использовали rt-PA, уровень функционального восстановления был на 30% выше по сравнению с группой плацебо [13]. В 1996 г. опубликованы первые рекомендации по ТЛТ Совета по инсульту Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association – АНА) [17], а также Американской академии неврологии [18], основой которых явился протокол исследования NINDS. В 2007 г. опубликованы рекомендации последнего пересмотра по ведению пациентов с ИИ Совета по инсульту АНА и Американской ассоциации по проблеме инсульта (American Stroke Association – ASA), VI раздел которых посвящен ТЛТ [12]. В Европейском Союзе клиническое применение rt-PA для ТЛТ при ИИ разрешено с 2002 г., рекомендации 2008 г. по ведению пациентов с ИИ и транзиторными ишемическими атаками Европейской организации по проблеме инсульта (European Stroke Organization – ESO) содержат раздел, посвященный ТЛТ [11]. В 2007 г. опубликованы методические рекомендации НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского государственного медицинского университета по ТЛТ при ИИ [19].

В настоящее время опубликованы результаты нескольких международных плацебоконтролируемых исследований и метаанализов, а также данные международного регистра SITS по изучению эффективности и безопасности ВВ rt-PA для лечения ИИ. Метаанализ международных многоцентровых исследований ECASS I и ECASS II (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study), ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke), NINDS (The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group) убедительно показал, что эффективность ТЛТ тесно коррелирует со временем начала лечения [14]. Так, проведение ТЛТ в течение 0–90 мин после развития ИИ ассоциируется с увеличением вероятности благоприятного исхода в 2,8 раза, в течение 90–180 мин – в 1,5 раза. За пределами 3-часового «терапевтического окна» (до 4,5 ч после развития ИИ) сохранялась вероятность благоприятного исхода (ОШ 1,34; 95% ДИ 1,04–1,72); позднее (от 4,5 до 6,0 ч) тромболитик был неэффективен (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,84–1,29).

В рандомизированном двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности внутривенного введения rt-PA NINDS [9] rt-PA или плацебо назначали в первые 3 ч после появления неврологической симптоматики. Результаты NINDS показали, что в группе больных ИИ, получавших rt-PA, показатели функционального восстановления были на 30% выше (по модифицированной шкале Рэнкина), при этом частота геморрагических осложнений (внутричерепных кровоизлияний) в группе rt-PA составила 6,4%, в группе плацебо – 0,6% (p<0,001), а летальность не различалась в сравниваемых группах и достигала 17% в

группе rt-PA и 21% в группе плацебо ($p=0,3$). Через 6 и 12 мес зафиксированы значимо лучшие исходы в группе rt-PA.

В другом международном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании ECASS I показано достоверное снижение суммарной частоты смертельных исходов и инвалидизации при лечении rt-PA по сравнению с плацебо через 3 мес соответственно у 59,1 и 70,8% больных ($p=0,035$). В то же время 30-дневная летальность в группе rt-PA и группе плацебо была сопоставима, а частота геморрагической трансформации (ГТ) инфаркта мозга оказалась в 3 раза выше в группе больных, получавших rt-PA, по сравнению с контрольной группой [20].

Попытки расширения временного интервала предпринимались с 90-х годов прошлого столетия (исследования ECASS II, ATLANTIS). В исследовании ECASS II эффективность и безопасность внутривенного введения rt-PA по сравнению с плацебо у пациентов с ИИ изучалась в течение 6-часового терапевтического интервала. Первичной конечной точкой исследования был уровень функциональной независимости спустя 90 сут после развития ИИ, который был достигнут у 165 пациентов исследуемой группы и у 143 группы плацебо [21]. В исследовании ATLANTIS эффективность и безопасность BB rt-PA по сравнению с плацебо оценивали в период от 3 до 5 ч с момента возникновения ИИ. Через 3 мес оценка по шкале инсульта Национального института здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) <1 балла была у 34% пациентов, получивших ТЛТ, и у 32% пациентов из группы плацебо. Процент геморрагических осложнений был выше в группе rt-PA: клинически явные внутримозговые кровоизлияния зарегистрированы у 7% пациентов группы rt-PA и 1,1% группы плацебо; фатальные внутримозговые кровоизлияния развились у 3% пациентов основной группы и у 0,3% группы плацебо [22]. По данным объединенного анализа 2799 пациентов, вошедших в исследования NINDS, ECASS I и ECASS II, ATLANTIS (так называемый pooled analysis), показано, что даже в течение 3-часового «терапевтического окна» более раннее начало лечения приводит к лучшим результатам и не увеличивает смертность (прежде всего вследствие геморрагических осложнений) на фоне ТЛТ, начатой через 3–4,5 ч после развития инсульта [14].

В исследовании ECASS III показано, что при ТЛТ, проведенной в первые 3–4,5 ч после развития ИИ, сохраняется вероятность благоприятного исхода без увеличения летальности. Положительный эффект терапии наблюдался у 52,4% пациентов, получивших ТЛТ, и у 45,2% больных группы плацебо ($p=0,04$). При этом, несмотря на увеличение частоты клинически явных внутримозговых кровоизлияний в группе ТЛТ (2,4% по сравнению с 0,2% в группе плацебо, $p=0,008$), не продемонстрировано статистически значимых различий в показателях летальности (7,7 и 8,4% в основной и контрольной группах соответственно, $p=0,68$) [23]. Вывод был подтвержден поступившей в международный Интернет-регистр назначения rt-PA SITS-MOST информацией со сравнительной оценкой результатов ТЛТ в 3- и 4,5-часовом «терапевтическом окне» [24] и внесен в изменения от 29.01.09 в Рекомендации ESO. Чрезвычайно важный показатель эффективности ТЛТ – уровень функциональной независимости – составил в регистре SITS-MOST 55% [25]. В 2010 г. были опубликованы обобщенные данные 23 942 пациентов, включенных в регистр SITS-MOST: 21 566 пациен-

тов, которым ТЛТ была проведена в первые 3 ч после возникновения ИИ, и 2376 пациентов, которым rt-PA вводили в течение 3–4,5 ч после развития ИИ. Частота клинически явных и фатальных геморрагических осложнений за 3 мес наблюдения и показатель летальности на 90-е сутки составили в этих группах соответственно 2 и 12%, а интегративный показатель эффективности ТЛТ – уровень функциональной независимости в регистре SITS – 57 и 60% [26].

В Рекомендациях ESO указано, что при окклюзии основной артерии ТЛТ может проводиться за пределами 3-часового интервала, но не выделено предельно допустимое время для ТЛТ [11].

Основными противопоказаниями к проведению системного тромболизиса с использованием алтеплазы являются: позднее начало лечения (>4,5 ч от момента развития ИИ); признаки внутримозгового кровоизлияния и размер гиподенсивного очага >1/3 бассейна средней мозговой артерии по данным компьютерной томографии (КТ); малый неврологический дефицит или значительное клиническое улучшение перед началом тромболизиса, а также тяжелый инсульт; уровень систолического артериального давления (АД) >185 мм рт. ст. и/или диастолического АД >105 мм рт. ст.

Внутриартериальная ТЛТ, проводимая под контролем рентгеновской ангиографии, позволяет уменьшить дозу тромболитика и снизить количество геморрагических осложнений. Другим бесспорным преимуществом внутриартериального тромболизиса является возможность применения его в пределах 6-часового «терапевтического окна» [16, 27, 28].

Эффективность и успешность ТЛТ определяются динамикой клинических проявлений и развитием осложнений, в частности ГТ очага. В соответствии с протоколом регистра тромболизиса SITS состояние пациентов (по шкале NIHSS, данным рентгеновской КТ головного мозга) необходимо оценивать до проведения ТЛТ, через 24 ч, на 7-е сутки и через 3 мес после развития признаков ИИ. Случаи улучшения состояния с уменьшением показателей по NIHSS на ≥ 3 балла через 1 сут после начала заболевания, согласно протоколу исследования CLOTBUST (Combined Lysis of Thrombus by Ultrasound Trial), расцениваются как «драматическое улучшение» [29]. Конечные исходы оцениваются по шкале Рэнкина, согласно которой 0–1 балл соответствует благоприятному исходу, а 0–2 балла – независимости в повседневной жизни. Реканализация после проведения внутривенной ТЛТ определяется по данным ультразвуковой транскраниальной доплерографии или транскраниального дуплексного сканирования, а также МР- или КТ-ангиографии.

Одним из осложнений ТЛТ являются ГТ, которые расцениваются как клинически явные, когда наблюдается усугубление неврологической симптоматики (на ≥ 4 балла по шкале NIHSS) или наступает смерть [23]. Частота ГТ при BB ТЛТ, по данным регистра SITS-MOST, составляет 8,5%, по данным ECASS III, – 2,4%. Частота ГТ при BA ТЛТ, по данным 27 разных исследований, в среднем равняется 9,5% [27], по данным PROACT II, – 10,2% [30]. Летальность на фоне внутривенной ТЛТ составляет от 7,7% (по результатам ECASS III) до 15,5% (по данным SITS-MOST) [27]. При использовании комбинированного поэтапного метода BB – BA ТЛТ восстановление кровотока отмечалось у 55% пациентов, а уровень геморрагических осложнений составил 11,8% [31].

ПРОАКТ II (9 мг проурокиназы с низкими дозами гепарина) было первым рандомизированным исследованием ВА ТЛТ в пределах 6-часового «терапевтического окна» у пациентов с окклюзией М₁- и М₂-сегментов средней мозговой артерии. В этом исследовании наблюдались лучшие исходы (0–2 балла по шкале Рэнкина) через 3 мес у 40% пациентов после ВА ТЛТ и у 25% пациентов контрольной группы. Реканализация достигнута в 66% случаев [30]. В недавно опубликованных исследованиях отмечено, что ВА ТЛТ является более эффективной и безопасной, если проводится в максимально ранние сроки после раз-

вития ИИ, соответствующие таковым в рекомендациях для ВВ ТЛТ [32, 33].

В Российской Федерации с 2008 г. ТЛТ стала неотъемлемой частью лечения пациентов с ИИ в условиях первичных и региональных сосудистых центров. В целом результаты безопасности и эффективности тромболитика в нашей стране сопоставимы с результатами наиболее крупных международных исследований [34].

Таким образом, ТЛТ с использованием rt-PA в первые 4,5 ч после развития ИИ является высокоэффективным методом лечения с хорошим функциональным исходом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Верещагин НВ, Варакин ЯА. Регистры инсульта в России: результаты и методологические аспекты проблемы. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2001;101 приложение 1):34–40. [Vereshchagin NV, Varakin YaYa. Registry insul'ta v Rossii: rezul'taty i metodologicheskie aspekty problemy. Neuroscience and Behavioral Physiology. 2001;101 Suppl 1:34–40.]
2. Виленский БС. Неотложные состояния в неврологии: Руководство для врачей. Санкт-Петербург: Фолиант; 2004. 512 с. [Vilenskiy BS. Neotlozhnye sostoyaniya v nevrologii: Rukovodstvo dlya vrachey. St.-Petersburg: Foliant; 2004. 512 p.]
3. Ворлоу ЧП, Деннис МС, ван Гейн Ж и др. Инсульт. Практическое руководство для ведения больных. Перевод с английского. Санкт-Петербург: Политехника; 1998. 629 с. [Vorlou ChP, Dennis MS, van Geyn Zh i dr. Insul't. Prakticheskoe rukovodstvo dlya vedeniya bol'nykh. Translation from English. St.-Petersburg: Politekhnik; 1998. 629 p.]
4. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ, Стаховская ЛВ. Эпидемиология инсульта в России. Журнал неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова. Инсульт. 2003;(8):4–9. [Gusev EI, Skvortsova VI, Stakhovskaya LV. Epidemiologiya insul'ta v Rossii. Neuroscience and Behavioral Physiology. Insul't. 2003;(8):4–9.]
5. Белова АН. Нейрореабилитация: Руководство для врачей. 2-е изд. Москва: Антидор; 2002. 736 с. [Belova AN. Neyroreabilitatsiya: Rukovodstvo dlya vrachey. 2-e izd. Moscow: Antidor; 2002. 736 p.]
6. Дамулин ИВ, Парфенов ВА, Скоромец АА, Яхно НН. Нарушения мозгового кровообращения. Болезни нервной системы. Руководство для врачей. Под ред. Яхно НН, Штульмана ДР. Москва; 2003;231–302. [Damulin IV, Parfenov VA, Skoromets AA, Yakhno NN. Narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya. Bolezni nervnoy sistemy. Rukovodstvo dlya vrachey. Pod red. Yakhno NN, Shtul'mana DR. Moscow; 2003;231–302.]
7. Парфенов ВА, Хасанова ДР. Ишемический инсульт. Москва: МИА; 2012. 288 с. [Parfenov VA, Khasanova DR. Ishemicheskii insul't. Moscow: MIA; 2012. 288 p.]
8. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. Ишемия головного мозга. Москва; 2001. 328 с. [Gusev EI, Skvortsova VI. Ishemiya golovno mozga. Moskva; 2001. 328 p.]
9. Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis. Stroke. 2007;38(3):967–73. Epub 2007 Feb 1.
10. Суслина ЗА, Пирадов МА. Инсульт. Диагностика, лечение и профилактика. Руководство для врачей. Москва; 2008. [Suslina ZA, Piradov MA. Insul't. Diagnostika, lechenie i profilaktika. Rukovodstvo dlya vrachey. Moscow; 2008.]
11. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008/2009. Available from: <http://www.eso-stroke.org/recommendations>.
12. Adams HP Jr, del Zoppo GJ, Alberts MJ et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. Stroke. 2007;38(5):1655–711. Epub 2007 Apr 12.
13. The national institute of neurological disorders and stroke rt-PA stroke study group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. New Eng J Med. 1995;333(24):1581–7.
14. Hacke W, Donnan G, Fieschi C et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. Lancet. 2004;363(9411):768–74.
15. European Stroke Initiative Executive Committee; EUSI Writing Committee, Olsen TS et al. European Stroke Initiative Recommendations for stroke Management. Update 2003. Cerebrovasc Dis. 2003;16(4):311–37.
16. Del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ et al. 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(1):4–11. DOI: 10.1161%2F01.STR.29.1.4.
17. Adams HP Jr, Brodt T, Furlan A et al. Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement to the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. A statement for healthcare professionals from a Special Writing Group of the Stroke Council, American Heart Association. Circulation. 1996;94(5):1167–74.
18. Practice advisory: thrombolytic therapy for acute ischemic stroke – summary statement: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 1996;47(3):835–9.
19. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: метод. рекомендации. НИИ инсульта РГМУ. Под ред. Скворцовой ВИ. Москва; 2007. 70 с. [Sistemnaya tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insul'te: metod. rekomendatsii. NII insul'ta RGMU. Pod red. Skvortsovoy VI. Moscow; 2007. 70 p.]
20. Hacke W, Kaste M, Fieschi C. et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). JAMA. 1995;274(13):1017–25.
21. Hacke W, Kaste M, Fieschi C et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Lancet. 1998;352(9136):1245–51.
22. Clark WM, Wissman S, Albers GW. et al. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. JAMA. 1999;282(21):2019–26. DOI: 10.1001%2Fjama.282.21.2019.
23. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4,5 hours after acute ischemic stroke. N Engl J Med. 2008;359(13):1317–29. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
24. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A et al. Thrombolysis with alteplase 3–4,5 h after acute ischaemic stroke (SITS-ISTR): an observational study. Lancet. 2008;372(9646):1303–9.

- DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61339-2.
Epub 2008 Sep 12.
25. Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A. et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SIST-MOST): an observational study. *Lancet*. 2007;369(9558):275–82.
26. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4,5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010;9(9):866–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(10)70165-4. Epub 2010 Jul 26.
27. Lisboa C, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke*. 2002;33(12):2866–71. DOI: 10.1161%2F01.STR.0000038987.62325.14.
28. Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*. 2010;41(5):932–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.574335. Epub 2010 Apr 1.
29. Alexandrov AV, Demchuk AM, Burgin WS et al. Ultrasound-enhanced thrombolysis for acute ischemic stroke: phase I. Findings of the CLOTBUST Trial. *J Neuroimaging*. 2004;14(2):113–7. DOI: 10.1177%2F1051228403261462.
30. Furlan A, Higashida R, Wechsler L 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(21):2003–11.
31. Sekoranja L, Loulidi J, Yulmaz H. Intravenous versus combined (intravenous and intra-arterial) thrombolysis in acute ischemic stroke: a transcranial color-coded duplex sonography-guided pilot study. *Stroke*. 2006;37(7):1805–9. Epub 2006 Jun 8.
32. Ciccone A, Valvassori L, Ponzio M et al. The SYNTHESIS Investigators. Ischemic stroke. Intra-arterial or intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke? The SYNTHESIS pilot trial. *J Neurointerv Surg*. 2010;2(1):74–9. DOI: 10.1136/jnis.2009.001388. Epub 2009 Oct 30.
33. Moonis M. Intraarterial thrombolysis within the first three hours after acute ischemic stroke in selected patients. *Stroke*. 2009;40(7):2611–2. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.549568. Epub 2009 May 14.
34. Скворцова ВИ, Шамалов НА, Рамазанов ГР и др. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. *Инсульт*. 2010;12:17–22. [Skvortsova VI., Shamalov NA, Ramazanov GR i dr. Rezul'taty vnedreniya tromboliticheskoy terapii pri ishemicheskom insul'te v Rossiyskoy Federatsii. *Neuroscience and Behavioral Physiology*. *Insul't*. 2010;12:17–22.]