

Шамалов Н.А.^{1,2}, Анисимов К.В.¹, Кустова М.А.², Толмачев А.П.²

¹НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта и

²Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

^{1,2}117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболитического лечения у пациентов с ишемическим инсультом

Системный тромболитический метод лечения с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) является наиболее эффективным и безопасным методом терапии при ишемическом инсульте (ИИ) в первые 4,5 ч от начала развития заболевания. На безопасность и эффективность (или отсутствие таковой) реперфузионной терапии у больных с ИИ могут оказывать влияние множество факторов, связанных со временем начала ее проведения, возрастом больного, наличием и размером области мозга с потенциально обратимыми изменениями, локализацией очага поражения мозга, особенностями системной и локальной гемодинамики, степенью повреждения гематоэнцефалического барьера. Геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга при ИИ является серьезным осложнением тромболитической терапии (ТЛТ). Анализ и выявление предикторов геморрагических осложнений, проведение ТЛТ с учетом клинико-патогенетических особенностей заболевания, локализации очага поражения и степени выраженности ранних нейровизуализационных признаков, данных дополнительных методов исследования будут способствовать более безопасному и эффективному применению данного метода лечения у пациентов с ИИ.

Ключевые слова: ишемический инсульт; тромболитическая терапия.

Контакты: Николай Анатольевич Шамалов; shamalovn@gmail.com

Для ссылки: Шамалов НА, Анисимов КВ, Кустова МА, Толмачев АП. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболитического лечения у пациентов с ишемическим инсультом. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2014;(3):61–68.

Factors influencing the efficiency and safety of systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke

Shamalov N.A.^{1,2}, Anisimov K.V.¹, Kustova M.A.², Tolmachev A.P.²

¹Research Institute of Cerebrovascular Pathology and Stroke and

²Department of Fundamental and Clinical Neurology and Neurosurgery, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

^{1,2}1, Ostrovityanov St., Moscow 117997

Systemic thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator is the most effective and safe therapy option for ischemic stroke (IS) in the first 4.5 hours after onset of the disease. The safety and efficiency (or inefficiency) of perfusion therapy in patients with IS may be affected by a multitude of factors associated with the time of the therapy, patient age, the presence and size of a brain region with potentially reversible changes, the location of a cerebral lesion region, the specific features of systemic and local hemodynamics, and the degree of blood-brain barrier impairment. The hemorrhagic transformation of a brain lesion focus in IS is a serious complication of thrombolytic therapy (TT). The analysis and detection of predictors for hemorrhagic complications, TT in terms of the clinical and pathogenetic features of the disease, the location of a lesion focus and the degree of early neuroimaging signs, and data of additional studies will contribute to the safer and more effective use of this treatment in patients with IS.

Key words: ischemic stroke; thrombolytic therapy.

Contact: Nikolai Anatolyevich Shamalov; shamalovn@gmail.com

For reference: Shamalov NA, Anisimov KV, Kustova MA, Tolmachev AP. Factors influencing the efficiency and safety of systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2014;(3):61–68.

DOI: <http://dx.doi.org/10.14412/2074-2711-2014-3-61-68>

Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA, алтеплаза) является наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте (ИИ) в первые 4,5 ч от начала развития заболевания [1, 2].

История создания фибринолитических препаратов берет свое начало с 30-х годов XX в., когда W. Tillet и R.L. Garner была установлена способность гемолитического стрептококка продуцировать фибринолитическое вещество,

названное ими стрептококковым фибринолизинном [3]. Стрептокиназа была первым препаратом, который начали применять в клинической практике для лизиса фибрина [4], и в настоящее время препарат по-прежнему используется для лечения инфаркта миокарда, несмотря на разработку новых, более эффективных тромболитиков.

Проведение ТЛТ у больных с ИИ стало возможным благодаря внедрению в клиническую практику метода компьютерной томографии (КТ) что позволило достоверно диагностировать характер инсульта [5–7], хотя отдельные со-

общения о введении пациентам таких фибринолитиков, как стрептокиназа и урокиназа, только на основании клинической картины ИИ отмечались и раньше [8, 9].

Первым тромболитиком, безопасность и эффективность которого изучались в рандомизированных контролируемых исследованиях при ИИ, была стрептокиназа. Исследования (MAST-I, MAST-E, AST), в которых для проведения тромболитического лечения использовался данный препарат, были остановлены досрочно по этическим соображениям из-за высокой частоты развития симптомных геморрагических трансформаций (СГТ) [10–12].

Алтеплаза быстро выводится из циркулирующей плазмы, скорость этого процесса составляет 380–570 мл/мин [13]. Изучена фармакокинетика алтеплазы у здоровых добровольцев, а также у пациентов с инфарктом миокарда [14]. Данные исследования показывают, что препарат быстро выводится из плазмы, начальный период полувыведения составляет <5 мин (аналогично естественному тканевому активатору плазминогена). Доза алтеплазы, в настоящее время используемая для лечения ИИ, была подобрана в ходе двух открытых исследований безопасности препарата с определением оптимальной дозировки [15, 16].

Исследование NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) было первым многоцентровым рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием, доказавшим безопасность и эффективность системной ТЛТ при помощи rt-PA в первые 3 ч от начала развития заболевания [17]. В последующих рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях ECASS I (European Cooperative Stroke Study) [18] и ECASS II [19] оценивались безопасность и эффективность применения rt-PA в разных дозах (ECASS I – 1,1 мг/кг; ECASS II – 0,9 мг/кг) в период до 6 ч от начала развития инсульта. Результаты исследований ECASS I и ECASS II, касающиеся безопасности применения rt-PA, были сопоставимы с данными, полученными в исследовании NINDS, однако в отношении эффективности не было выявлено достоверных различий между основной группой и группой плацебо. Две части исследования ATLANTIS (A и B) проводились с целью оценки безопасности и эффективности применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в срок до 5 ч от начала развития заболевания. При этом не было выявлено существенного положительного эффекта rt-PA по сравнению с плацебо [20].

В исследовании ECASS III [21] были продемонстрированы безопасность и эффективность системного тромболитического лечения в пределах 4,5 ч от начала развития симптоматики, что привело к пересмотру Европейских и Американских рекомендаций по лечению ИИ с увеличением продолжительности терапевтического окна при проведении системного тромболитического лечения до 4,5 ч [1, 2]. В Российской Федерации соответствующие изменения в инструкции к препарату алтеплазе были внесены 25.05.2011 г., согласно им выполнение системной ТЛТ стало возможно в первые 4,5 ч от начала развития заболевания.

В исследовании IST III – наиболее крупном из проводившихся при инсульте с использованием ТЛТ [22] – оценивались безопасность и эффективность системной ТЛТ при помощи rt-PA при ИИ в первые 6 ч от начала развития заболевания. Результаты исследования также признаны нейтральными, поскольку не была достигнута первичная конечная точка – преобладание лиц с хорошим восстановлением нарушенных функций по Оксфордской шкале в

группе больных, получавших ТЛТ. Таким образом, в настоящее время положительная доказательная база применения алтеплазы у пациентов с ИИ представлена результатами двух крупных исследований – NINDS и ECASS III.

Имеющиеся данные о нейротоксичности rt-PA [23, 24] постоянно потенцируют исследования по поиску и изучению других фибринолитических препаратов, обладающих лучшим профилем безопасности в данном отношении. Изучение одного из таких фибринолитиков (десмотеплазы) проводилось в исследованиях DEDAS [25], DIAS I [26] и DIAS II [27]. Десмотеплаза представляет собой полученный из слюны летучих мышей (*Desmodus rotundus*) препарат, более фибриноспецифичный и менее нейротоксичный по сравнению с rt-PA [28, 29]. В настоящее время продолжаются три исследования III фазы с применением десмотеплазы: DIAS 3, DIAS 4 и DIAS-J, в которые пациентов включают спустя 3 ч от начала развития инсульта на основе выявления области диффузионно-перфузионного несоответствия при исследовании с использованием магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Возможными вариантами клинического течения и исходов заболевания при проведении реперфузионной терапии являются: регресс неврологического дефицита при достижении реканализации и реперфузии, отсутствие каких-либо изменений (вследствие отсутствия реканализации и/или развития необратимого повреждения вещества мозга в очаге), а также клиническое ухудшение, связанное с развитием осложнений, прежде всего геморрагических, реоклюзии или реэмболии, или нарастанием отека головного мозга в случае незначительного эффекта ТЛТ. Таким образом, на безопасность и клиническую эффективность (или отсутствие таковой) реперфузионной терапии у больных с ИИ могут оказывать влияние множество факторов, связанных со временем начала ее проведения, наличием и размером области мозга с потенциально обратимыми изменениями, особенностями системной и локальной гемодинамики, факторами гемостаза, индивидуальной чувствительностью вещества головного мозга к ишемии, степенью повреждения гематоэнцефалического барьера.

Одним из ключевых факторов, прямо ассоциированных с эффективностью и безопасностью лечения больных с инсультом, является продолжительность периода, прошедшего от дебюта заболевания до начала терапии. В определенной мере это относится к реперфузии как к методу с весьма узким терапевтическим окном. Концепция «время есть мозг», сформулированная в 90-е годы XX столетия, когда произошел существенный скачок в развитии фундаментальных нейронаук, базируется на отсроченности необратимых изменений в веществе мозга при развитии фокальной ишемии. Ключевым фактором, определяющим эффективность патогенетически обоснованной терапии при инсульте, является как можно более раннее ее начало.

Зависимость эффективности и безопасности ТЛТ от фактора времени была продемонстрирована в ряде крупных исследований [17–20]. При объединенном анализе исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS, включившем данные о 2775 больных, было показано, что отношение шансов (ОШ) благоприятного исхода заболевания при начале тромболитического лечения в первые 90 мин инсульта равнялось 2,81 (95% доверительный интервал – ДИ – 1,75–4,5), тогда как в случае введения алтеплазы в период от 90 до 180 мин – 1,55 (95%

ДИ 1,12–2,15). При дальнейшем увеличении промежутка времени от начала заболевания до проведения терапии показатель ОШ значительно снижался: 1,40 (95% ДИ 1,05–1,85) при начале ТЛТ в период от 181 до 270 мин и 1,15 (95% ДИ 0,90–1,47) в случае введения rt-PA через 271–360 мин [30].

Таким образом, фактор времени является наиболее очевидным и важным условием, влияющим на исход заболевания при проведении ТЛТ [31]. Во всех рекомендациях по лечению больных с инсультом подчеркивается чрезвычайная значимость сокращения всех задержек начала ТЛТ [1, 2].

Существуют также определенные возрастные ограничения при проведении ТЛТ. Согласно инструкции к препарату алтеплазе и рекомендациям Европейской инсультной организации существуют определенные возрастные ограничения для применения данного препарата – его использование не показано больным с инсультом младше 18 лет, а у лиц старше 80 лет проводить ТЛТ следует с особой осторожностью [1].

Если мировой опыт применения rt-PA у детей и подростков с ИИ ограничен и насчитывает несколько описаний серий случаев [32], то тромболизис у пациентов старшей возрастной группы (≥ 80 лет) является в настоящее время рутинной практикой как в США, так и в ряде европейских клиник [33, 34]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что проведение ТЛТ у лиц старше 80 лет не ассоциировано с увеличением числа осложнений, таких как геморрагическая трансформация очага поражения головного мозга, и, следовательно, не приводит к росту летальности [33]. Однако в целом в данной возрастной группе наблюдаются более высокие показатели летальности и инвалидизации по сравнению с пациентами до 80 лет, поскольку возраст является независимым фактором увеличения летальности при инсульте [35].

В работе F. Mateen и соавт. [34] были отдельно проанализированы результаты ТЛТ у пациентов в возрастных группах от 80 до 89 лет и от 90 до 99 лет на основании канадского регистра ТЛТ. Обе группы больных характеризовались преобладанием лиц женского пола (61% в группе 80–89 лет и 77% в группе 90–99 лет) и исходно высокой степенью тяжести инсульта (>15 баллов по шкале инсульта NIH у 52 и 58% соответственно.) Полученные результаты показали, что в обеих группах отмечалась схожая частота СГТ (4 и 7% соответственно), 3-месячной летальности (33 и 52% соответственно) и хорошей степени функционального восстановления нарушенных неврологических функций (26 и 30% соответственно). Таким образом, проведение тромболизиса как у восьмидесятилетних, так и у девяностолетних пациентов с инсультом характеризуется близкими по значению показателями безопасности и эффективности.

Тем не менее, несмотря на казалось бы убедительные и многочисленные данные о безопасности ТЛТ у лиц старше 80 лет, в Кокрановском метаанализе системного тромболизиса от 2010 г., включившем 7152 больных инсультом из 26 рандомизированных контролируемых исследований, было показано, что в настоящее время недостаточно убедительных данных для увеличения верхней возрастной границы при выполнении ТЛТ [36]. Данный результат был связан с весьма небольшим числом пациентов старше 80 лет (приблизительно 1%), включенных в метаанализ.

Безопасность и эффективность ТЛТ у больных молодого возраста (<45 лет) с инсультом была отдельно проанализирована в ряде исследований [37, 38]. Действительно,

результаты данного метода лечения у молодых пациентов представляют особый интерес вследствие иного соотношения факторов риска и патогенетических вариантов ишемического инсульта в этой возрастной группе по сравнению с больными старше 45 лет.

В подгрупповом анализе результатов регистра SITS-MOST было показано, что у больных молодого возраста после проведенной ТЛТ наблюдается более благоприятный исход заболевания с низкой частотой СГТ [37]. В исследовании J. Putaala и соавт. [38] также были продемонстрированы лучшая степень функционального восстановления нарушенных неврологических функций у лиц до 45 лет (40% по сравнению с 22% в группе больных старше 45 лет); частота геморрагической трансформации значимо не различалась при сравнении данных групп. Таким образом, результаты вышеупомянутых исследований свидетельствуют о том, что метод ТЛТ эффективен и безопасен независимо от возрастной группы, хотя в целом с увеличением возраста отмечаются большее число функционально неблагоприятных исходов и рост летальности.

Немаловажным фактором, влияющим на эффективность и безопасность ТЛТ при инсульте, является половая принадлежность пациента. В многотысячных когортных исследованиях были получены различные данные о влиянии на исход заболевания гендерных различий в целом: в некоторых исследованиях лучшее функциональное восстановление и более низкая летальность отмечались у женщин [39], в других – у мужчин [40]. Во многих исследованиях эффективности ТЛТ в зависимости от пола больного были выявлены лучшие исходы заболевания у женщин, это касалось меньшей частоты развития у них СГТ [41], более частой реканализации пораженного сосуда [42]. Подобная закономерность была также подтверждена в систематическом обзоре рандомизированных исследований [43], в котором были представлены данные о большей эффективности алтеплазы у женщин. Однако в двух работах [44, 45] не было выявлено каких-либо различий между группами мужчин и женщин в отношении эффективности ТЛТ – в обеих группах отмечались одинаковые уровни летальности, СГТ и благоприятного исхода.

Геморрагические трансформации (ГТ) очага поражения головного мозга при ИИ являются серьезным осложнением, особенно при проведении ТЛТ. M. Pessin и соавт. [46] впервые предложили ввести различия между геморрагическим инфарктом и паренхиматозными гематомами, основываясь на данных КТ.

Исследования с использованием КТ и МРТ позволили установить, что ГТ по типу петехиальных кровоизлияний происходят у 15–45% пациентов [47], а с образованием симптомной паренхиматозной гематомы – у 5% пациентов [48].

В исследовании NINDS были четко сформулированы различия между типами ГТ. Геморрагический инфаркт определялся как зона гиподенсивности с гиперденсивными точечными включениями с нечеткими контурами в пределах зоны ишемии. Паренхиматозные гематомы определялись как типичные гомогенные гиперденсивные образования с четкими контурами с наличием масс-эффекта или без него [49]. Исследовательская группа ECASS внесла свои поправки в классификацию ГТ [50]. Было предложено различать геморрагический инфаркт (ГИ) 1-го и 2-го типа, а также паренхиматозные гематомы 1-го и 2-го типа. ГИ опреде-

ляли как петехиальное пропитывание зоны ишемического повреждения без объемного эффекта. В свою очередь ГИ 1-го типа определялся как небольшие петехии в области ишемии, ГИ 2-го типа — как сливающиеся петехиальные кровоизлияния в зоне ишемии. Паренхиматозные гематомы были определены как кровоизлияния с масс-эффектом. Гематомы 1-го и 2-го типа определяли как гематомы, занимающие <30% от объема ишемии с незначительным масс-эффектом и >30% от объема ишемии со значительным масс-эффектом соответственно. В отдельную группу были выделены геморагии (мультифокальные или единичные) на удалении от очага ишемического повреждения. В исследовании NINDS данное осложнение наблюдалось у 1,3% пациентов, в исследованиях ECASS I и ECASS II гематомы на удалении от очага ишемии встречались у 23 (3,7%) из 620 и у 16 (2,0%) из 800 пациентов соответственно.

В исследовании С.А. Molina и соавт. [51], включившем 32 пациента, было показано, что ГТ по типу ГИ 1-го и 2-го типа является маркером ранней успешной реканализации и хорошего исхода. В данном исследовании неврологическое улучшение значительно чаще ($p < 0,001$) наблюдалось у пациентов с ГТ по типу ГИ 1-го и 2-го типа (88%) по сравнению с теми больными, у которых ГТ не наблюдалось (39%). Объем инфаркта был значительно меньше ($p < 0,031$) у пациентов с ГИ 1-го и 2-го типа ($51,4 \pm 42$ см³) по сравнению с теми пациентами, у которых развилась ГТ по типу паренхиматозной гематомы 1-го или 2-го типа ($83,8 \pm 48$ см³), и теми, у кого ГТ вообще не наблюдалось ($98,4 \pm 84$ см³; $p = 0,021$). Балл по модифицированной шкале Рэнкина к концу 3-го месяца был значительно ниже у пациентов с ГТ по типу ГИ (1-го и 2-го типа) по сравнению с теми пациентами, у которых развилась ГТ по типу паренхиматозной гематомы 1-го или 2-го типа ($1,9 \pm 1,1$ против $4,6 \pm 1,2$; $p < 0,001$), и с теми, у кого ГТ не наблюдалось ($1,9 \pm 1,1$ против $3,5 \pm 2,0$; $p = 0,009$).

Любые факторы, приводящие к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, могут быть причиной возникновения ГТ при проведении ТЛТ. В исследовании Т. Neumann-Haefelin и соавт. [52] оценивалось влияние степени выраженности лейкоареоза на развитие ГТ при проведении ТЛТ пациентам с ИИ. Симптомные внутричерепные кровоизлияния значительно чаще встречались у пациентов с 2 или 3 баллами по шкале лейкоареоза Fazekas — у 12 (10,5%) из 114 пациентов, по сравнению с пациентами с незначительным лейкоареозом — у 13 (3,8%) из 335 (ОШ 2,9; 95% ДИ 1,29–6,59; $p = 0,015$). Логистический регрессионный анализ показал, что лейкоареоз является независимым прогностическим фактором развития СГТ при проведении ТЛТ у пациентов с ИИ.

Ранние признаки ишемии на КТ головного мозга (гиподенсивные изменения вещества мозга, утрата контраста между серым и белым веществом в области конвекситальной коры и признаки набухания вещества головного мозга — сглаженность борозд и компрессия желудочков мозга) также ассоциировались с увеличением риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний при ТЛТ [53, 54].

Объем гиподенсивных изменений вещества головного мозга является ведущим фактором риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний при проведении ТЛТ пациентам с ИИ. Для оценки объема ишемического повреждения рекомендуется использование критериев ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) [55]. ASPECTS яв-

ляется 10-балльной топографической КТ-шкалой, применяемой у пациентов с ИИ в бассейне средней мозговой артерии (СМА). Территория кровоснабжения СМА на двух аксиальных срезах (один на уровне таламуса и базальных ганглиев, другой — ростральнее сразу над базальными ганглиями) делится на 10 участков (см. рисунок). При отсутствии изменений значение шкалы составляет 10 баллов. За каждый участок, имеющий признаки ранних ишемических изменений, вычитается один балл. Значение 0 баллов означает диффузное поражение всей территории кровоснабжения СМА. Было показано, что низкий балл по шкале ASPECTS (<7) ассоциировался с повышением риска развития симптомных внутричерепных кровоизлияний [56].

Проведение ТЛТ у пациентов с ишемическим инсультом в вертебробазилярной системе (ВБС) имеет существенные особенности [57–59]. Одним из наиболее обсуждаемых вопросов, принципиально влияющих на тактику реперфузии в зависимости от пораженного бассейна, является продолжительность терапевтического окна, в течение которого ТЛТ безопасна и целесообразна. Существует целый ряд особенностей структур ствола и мозжечка, а также их кровоснабжения, определяющих нюансы проведения реперфузионной терапии у больных с ИИ в ВБС.

Несмотря на большое количество описаний серий случаев проведения реперфузионной терапии у больных с поражением сосудов ВБС, преимущественно основной артерии, к настоящему времени не было проведено ни одного крупного рандомизированного исследования с оценкой безопасности и эффективности ТЛТ в зависимости от пораженного бассейна.

Первый опыт применения селективной ТЛТ при окклюзии основной артерии описан в работе W. Наске и соавт. [60]. За период с 1983 по 1986 г. авторами было включено в исследование 43 пациента с окклюзией основной артерии, верифицированной с помощью рентгеноконтрастной ангиографии. Всем пациентам проводилась внутриартериальная ТЛТ урокиназой или стрептокиназой. В 44% случаев была достигнута реканализация основной артерии, летальность в этой группе составила 32%, а в группе без реканализации — 100%. Несмотря на применение высоких доз препаратов, показавших большое число СГТ при ИИ в каротидной системе, доля ГТ при ТЛТ в данном исследовании составила всего 9,3% (4 пациента, 3 из которых получали пролонгированную инфузию урокиназы в течение 11–24 ч).

В исследовании Т. Brandt и соавт. [61] приведены результаты лечения 51 пациента с ИИ в ВБС вследствие окклюзии основной артерии, которым в первые 48 ч заболевания проводилась селективная ТЛТ при помощи урокиназы, а также системно применялся rt-PA. Реканализация основной артерии была достигнута в 51% случаев (26 из 51), летальность в этой группе составила 46% против 92% в группе контроля. Частота реканализации была ниже при атеротромботическом патогенетическом варианте и у пожилых пациентов. Кроме того, такие факторы, как выраженная очаговая симптоматика (тетраплегия или кома), атеротромботический подтип инсульта, окклюзия проксимального отдела основной артерии и плохой коллатеральный кровоток, ассоциировались с высоким процентом летальности. Наилучшие исходы после ТЛТ были получены у пациентов с небольшим участком окклюзии основной артерии, эмболическим характером поражения и хорошим коллатеральным

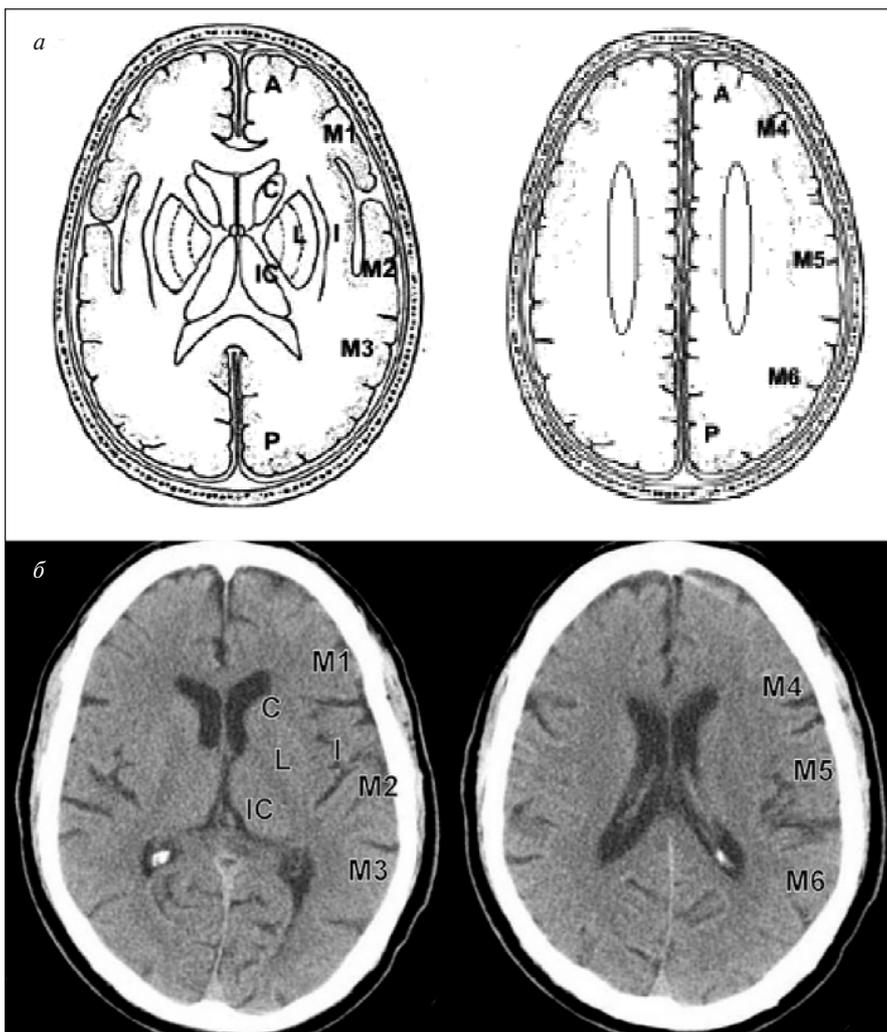
кровотоком. ГТ очага поражения головного мозга, носившая асимптомный характер, отмечалась только у 3 (5,8%) пациентов.

Вопрос о выборе тактики проведения реперфузионной терапии при поражении основной артерии (системный тромболизис или эндоваскулярные вмешательства) до сих пор остается открытым. Рандомизированных исследований, в которых сравнивалась бы эффективность системного и селективного тромболизиса при окклюзии основной артерии, проведено еще не было.

Наиболее крупным в настоящее время проспективным исследованием, в котором сравниваются различные схемы реперфузии при поражении основной артерии, является регистр BASICS (The Basilar Artery International Cooperation Study) [62]. В его рамках проводилось сравнение трех вариантов терапии: антитромбоцитарной и антикоагулянтной, системной и внутриартериальной ТЛТ, тромбоэмболэктомии и стентирования в различных комбинациях. Из 592 пациентов, включенных в исследование, у 402 (68%) наблюдался плохой исход (4–5 баллов по модифицированной шкале Рэнкина или смерть). Было выявлено, что у пациентов с симптоматикой легкой и средней тяжести в случае терапии антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами риск неблагоприятного исхода приблизительно такой же, как у пациентов с системной ТЛТ и внутриартериальной терапией. В то же время у пациентов с тяжелым инсультом риск неблагоприятного исхода был ниже при применении реперфузионной терапии по сравнению с антитромбоцитарными препаратами и антикоагулянтами. При этом достоверных различий в исходах между разными вариантами реперфузионной терапии показано не было.

Таким образом, учитывая отсутствие значимых различий в исходах при проведении системной и селективной ТЛТ у пациентов с окклюзией основной артерии, актуальным является вопрос о целесообразности увеличения временного интервала от начала заболевания до проведения реперфузионной терапии, в связи с чем наиболее оптимальным вариантом может быть комбинированная реперфузионная терапия. Такой подход позволил бы быстрее начать лечение и использовать преимущества обоих методов реперфузии. Внутриартериальный тромболизис, как наиболее быстрый и технически простой метод, может быть проведен на первом этапе терапии в клиниках, не оснащенных рентгенохирургической службой, с последующей транспортировкой

больного в специализированный центр для эндоваскулярного вмешательства в случае отсутствия эффекта от внутривенного введения тромболитика. Опубликованы результаты работ, демонстрирующие возможность реализации и безопасность подобной схемы (drip, ship, retrieve) у пациентов с ИИ [63, 64]. Учитывая возможность проведения реперфузионной терапии у пациентов с вертебробазиллярным инсультом в более широком терапевтическом окне, подобная организационная схема с многоэтапной терапией могла бы стать предпочтительной для данной патологии. Т. Pfefferkorn и соавт. [65, 66] был проведен анализ различных схем транспортировки пациентов для реперфузионной терапии при окклюзии основной артерии. Одна схема предполагала транспортировку больных с верифицированной при помощи КТ-ангиографии окклюзией основной артерии из первичного инсультного центра в специализированный с целью даль-



Шкала Alberta Stroke Programme Early CT Score (ASPECTS): а – схема; б – компьютерная томограмма. Оцениваемые участки: С – хвостатое ядро (Caudate); L – чечевицеобразное ядро (Lentiform nucleus); IC – внутренняя капсула (Internal capsule); I – островковая доля (Insular cortex); M1 – передняя СМА – кора; M2 – СМА – кора латеральнее островка; M3 – задняя СМА – кора; M4 – передняя СМА – территория СМА ростральнее M1; M5 – боковая СМА – территории СМА ростральнее M2; M6 – задняя СМА – территория ростральнее M3. Участки M1–M3 находятся на уровне базальных ганглиев, участки M4–M6 – на уровне желудочков непосредственно над базальными ганглиями

нейшего проведения селективной ТЛТ. В рамках другой схемы пациент транспортировался в специализированный центр после системной ТЛТ препаратом rt-PA в стандартной дозе (0,9 мг/кг). В специализированном центре после выполнения экстренной КТ-ангиографии в случае сохранения окклюзии основной артерии производилась механическая тромбэмболектомия (МТЭ) устройствами MERCI retriever, AngioJet и Penumbra. При сравнении данных подходов не было выявлено различий между ними по частоте реканализации. В группе с внутриартериальным тромболитическим частота реканализации основной артерии составила 92% (24 из 26 пациентов); в группе со схемой внутривенная ТЛТ+МТЭ — 85% (22 из 26 больных). При этом в 38% случаев реканализация достигалась после внутривенного введения rt-PA и в дальнейшем не требовалось проведения МТЭ, а при неэффективности системной ТЛТ основная артерия была реканализована методами МТЭ в 75% случаев. Разницы в эффективности различных устройств для МТЭ при окклюзии основной артерии обнаружено не было. Несмотря на то что существенных различий в частоте реканализации основной артерии при использовании этих двух схем выявлено не было, группы достоверно различались по функциональному

исходу к 3-му месяцу от начала заболевания (4,7 балла по модифицированной шкале Рэнкина в группе внутриартериальной ТЛТ и 3,4 балла при применении системной ТЛТ с последующей МТЭ).

Комбинация внутривенного тромболитического и тромбэмболектомии в небольших исследованиях зарекомендовала себя как наиболее перспективная схема реперфузионной терапии при окклюзии основной артерии. Возможно, применение в схеме внутривенный тромболитический + тромбэмболектомия фибринолитиков третьего поколения (рекомбинантная урокиназа, тенектеплаза) с большим периодом полувыведения позволило бы упростить первый этап реперфузионной терапии до однократного болюсного введения препарата без необходимости дальнейшей инфузии, что сократило бы время до начала интервенционного пособия.

Таким образом, проведение ТЛТ с учетом клинико-патогенетических особенностей заболевания, локализации очага поражения, данных дополнительных методов исследования (в первую очередь, нейровизуализации), выявления предикторов геморрагических осложнений будет способствовать более безопасному и эффективному применению данного метода лечения у пациентов с ишемическим инсультом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Available from: <http://www.eso-stroke.org>
2. Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013;44:870–947. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STR.0b013e318284056a>.
3. Tillet WS, Garner RL. The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci. *J Exp Med*. 1933;58:485–520. DOI: <http://dx.doi.org/10.1084/jem.58.4.485>.
4. Fletcher AP, Alkjaersig N, Smyrniotis FE, Sherry S. The treatment of patients suffering from early myocardial infarction with massive and prolonged streptokinase therapy. *Trans Assoc Am Phys*. 1958;71:287–96.
5. Del Zoppo GJ, Zeumer H, Harker LA. Thrombolytic therapy in acute stroke: Possibilities and hazards. *Stroke*. 1986;17:595–607. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.17.4.595>.
6. Ringelstein EB, Zeumer H. The role of continuous-wave Doppler sonography in the diagnosis and management of basilar and vertebral artery occlusions, with special reference to its application during local fibrinolysis. *J Neurol*. 1982;228:161–70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/BF00313728>.
7. Zeumer H, Hacke W, Ringelstein EB. Local intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar thromboembolic disease. *Am J Neuroradiol*. 1983;4(3):401–4.
8. Solis OJ, Roberson GR, Taveras JM, et al. Cerebral angiography in acute cerebral infarction. *Rev Interam Radiol*. 1977;2(1):19–25.
9. Matsuo O, Kosugi T, Mihara H, et al. Retrospective study on the efficacy of using urokinase therapy. *Acta Haem Jap*. 1979;42:684–8.
10. Multicentre Acute Stroke Trial — Italy (Mast-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1995 Dec 9;346(8989):1509–14. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(95\)92049-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(95)92049-8).
11. Multicentre Acute Stroke Trial — Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996 Jul 18;335(3):145–50. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199607183350301>.
12. Yasaka M, Chambers BR, Davis SM, Donnan GA. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. Australian Streptokinase Trial Study Group. *Neurology*. 1998 Mar;50(3):626–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.50.3.626>.
13. Seifried E, Tanswell P, Ellbrück D, et al. Pharmacokinetics and haemostatic status during consecutive infusions of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with acute myocardial infarction. *Thromb Haemostas*. 1989;61(3):497–501.
14. Tanswell P, Tebbe U, Neuhaus K-L, et al. Pharmacokinetics and fibrin specificity of Alteplase during accelerated infusions in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1071–5. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097\(92\)90297-Z](http://dx.doi.org/10.1016/0735-1097(92)90297-Z).
15. Brott TG, Haley EC Jr, Levy DE, et al. Urgent therapy for stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes. *Stroke*. 1992;23:632–40. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.23.5.632>.
16. Haley EC Jr, Levy DE, Brott TG, et al. Urgent therapy for stroke. Part II. Pilot study of tissue plasminogen activator administered 91–180 minutes from onset. *Stroke*. 1992;23:641–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.23.5.641>.
17. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. *New Engl J Med*. 1995;333(24):1581–7.
18. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke the european cooperative acute stroke study (ECASS). *JAMA*. 1995;274(13):1017–25.
19. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet*. 1998;352(9136):1245–51. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)08020-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)08020-9).
20. 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;282:2019–26. DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.282.21.2019>.
21. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al.; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic

- stroke. *N Engl J Med.* 2008;359:1317–29. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
22. Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al.; IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9834):2352–63. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60768-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60768-5).
23. Indyk JA, Chen ZL, Tsirka SE, Strickland S. Laminin chain expression suggests that laminin-10 is a major isoform in the mouse hippocampus and is degraded by the tissue plasminogen activator/plasmin protease cascade during excitotoxic injury. *Neuroscience.* 2003;116:359–71. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522\(02\)00704-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0306-4522(02)00704-2).
24. Lo EH, Broderick JP, Moscowitz MA. tPA and proteolysis in the neurovascular unit. *Stroke.* 2004;35(2):354–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000115164.80010.8A>.
25. Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, et al.; DEDAS Investigators. Dose escalation of desmoteplase for acute ischemic stroke (dedas): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke.* 2006;37:1227–31. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000217403.66996.6d>.
26. Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y., et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS). A phase II MRI – based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke.* 2005;36:66–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c>.
27. Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol.* 2009;8(2):141–50. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(08\)70267-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(08)70267-9).
28. Kratzschmar J, Haendler B, Langer G, et al. The plasminogen activator family from the salivary gland of the vampire bat *Desmodus rotundus*: cloning and expression. *Gene.* 1991;105:229–37. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/0378-1119\(91\)90155-5](http://dx.doi.org/10.1016/0378-1119(91)90155-5).
29. Lopez-Atalaya JP, Roussel BD, Ali C, et al. Recombinant desmodus rotundus salivary plasminogen activator crosses the blood-brain barrier through a low-density lipoprotein receptor-related protein-dependent mechanism without exerting neurotoxic effects. *Stroke.* 2007;38:1036–43. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000258100.04923.84>.
30. 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;363:768–74. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15692-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15692-4).
31. Bray BD, Campbell J, Cloud GC, et al.; Intercollegiate Stroke Working Party Group. Bigger, Faster? Associations between hospital thrombolysis volume and speed of thrombolysis administration in acute ischemic stroke. *Stroke.* 2013;44:3129–35. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001981>.
32. Carlson MD, Leber S, Deveikis J, Silverstein FS. Successful use of rt-PA in pediatric stroke. *Neurology.* 2001;57:157–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.1.157>.
33. Engelter ST, Bonati LH, Lyrer PA. Intravenous thrombolysis in stroke patients of 80 versus 80 years of age – a systematic review across cohort studies. *Age Ageing.* 2006;35:572–80. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ageing/af104>.
34. Mateen FJ, Buchan AM, Hill MD; CASES Investigators. Outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in octogenarians versus nonagenarians. *Stroke.* 2010;41:1833–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.586438>.
35. Khaw KT, Barrett-Connor E, Suarez L, Criqui MH. Predictors of stroke associated mortality in the elderly. *Stroke.* 1984;15:244–8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.15.2.244>.
36. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, Del Zoppo GJ. Thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;(4):CD000213. DOI: 10.1002/14651858.CD000213.pub2.
37. Anzini A, Niaz A, Durastanti L, et al. Thrombolysis in young patients: the SITS-MOST data. *Cerebrovasc Dis.* 2008;25 (Suppl 2):3.
38. Putaala J, Metso TM, Metso AJ, et al. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke.* 2009;40:2085–91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.541185>.
39. Holroyd-Leduc JM, Kapral MK, Austin PC, Tu JV. Sex differences and similarities in the management and outcome of stroke. *Stroke.* 2000;31:1833–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.31.8.1833>.
40. Kapral MK, Fang J, Hill MD, et al.; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Sex differences in stroke care and outcomes: results from the registry of the canadian stroke network. *Stroke.* 2005;36:809–14. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000157662.09551.e5>.
41. Meseguer E, Mazighi M, Labreuche J, et al. Outcomes of intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy according to gender: a clinical registry study and systematic review. *Stroke.* 2009;40:2104–10. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA->
- HA.108.546325.
42. Savitz SII, Schlaug G, Caplan L, Selim M. Arterial occlusive lesions recanalize more frequently in women than in men after intravenous tissue plasminogen activator administration for acute stroke. *Stroke.* 2005;36:1447–51. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000170647.42126.a8>.
43. Kent DM, Price LL, Ringleb P, et al. Sex-based differences in response to recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a pooled analysis of randomized clinical trials. *Stroke.* 2005;36:62–5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000150515.15576.29>.
44. Förster A, Gass A, Kern R, et al. Gender differences in acute ischemic stroke: etiology, stroke patterns and response to thrombolysis. *Stroke.* 2009;40:2428–32. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.548750>.
45. Tafreshi GM, Raman R, Ernstrom K, et al. Gender differences in acute stroke treatment: the University of California San Diego experience. *Stroke.* 2010;41:1755–7. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.584136>.
46. Pessin M, del Zoppo GJ, Estol C. Thrombolytic agents in the treatment of stroke. *Clin Neuropharmacol.* 1990;13:271–89. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00002826-199008000-00001>.
47. Okada Y, Yamaguchi T, Minematsu K, et al. Hemorrhagic transformation in cerebral embolism. *Stroke.* 1989;20:598–603. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.20.5.598>.
48. Lodder J, Krijne-Kubat B, Broekman J. Cerebral hemorrhagic infarction at autopsy: cardiac embolic cause and the relationship to the cause of death. *Stroke.* 1986;17:626–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.17.4.626>.
49. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke.* 1997;28:2119–25. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.11.2119>.
50. Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al.; ECASS I Study Group. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct. Relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the ECASS I cohort. *Stroke.* 1999;30:2280–4. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.30.11.2280>.
51. Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion. *Stroke.* 2002;33:1551–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000016323.13456.E5>.
52. Neumann-Haefelin T, Hoelgl S, Berkefeld J, et al. Leukoaraiosis is a risk factor for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis for acute Stroke. *Stroke.* 2006;37:2463–6. DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000239321.53203.ea>.

53. Dubey N, Bakshi R, Wasay M, Dmochowski J. Early computed tomography hypodensity predicts hemorrhage after intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*. 2001;11:184–8.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1552-6569.2001.tb00031.x>.
54. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA Stroke Study Group. *Stroke*. 1997;28:2109–18.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.28.11.2109>.
55. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM. Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet*. 2000;355:1670–4.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)02237-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(00)02237-6).
56. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (ct) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta Stroke Program Early CT Score in ECASS II. *Stroke*. 2006;37:973–8.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000206215.62441.56>.
57. Lindsberg PJ, Häppölä O, Kallela M, et al. Door to thrombolysis: ER reorganization and reduced delays to acute stroke treatment. *Neurology*. 2006;67:334–6.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000224759.44743.7d>.
58. Martin-Schild S, Morales MM, Khaja AM, et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? *J Emerg Med*. 2011 Aug;41(2):135–41.
DOI: 10.1016/j.jemermed.2008.10.018.
Epub 2009 Mar 9
59. Mayer TE, Hamann GF, Brueckmann HJ. Treatment of basilar artery embolism with a mechanical extraction device: necessity of flow reversal. *Stroke*. 2002;33:2232–5.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000024524.71680.C6>.
60. Hacke W, Zeumer H, Ferbert A, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke*. 1988;19:1216–22.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.19.10.1216>.
61. Brandt T, von Kummer R, Muller-Kupfers M, Hacke W. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke*. 1996;27:875–81.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.27.5.875>.
62. Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the Basilar Artery International Cooperation Study (BASICS): a prospective registry study. *Lancet Neurol*. 2009;8:724–30.
DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(09\)70173-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70173-5).
63. Martin-Schild S, Morales MM, Khaja AM, et al. Is the drip-and-ship approach to delivering thrombolysis for acute ischemic stroke safe? *J Emerg Med*. 2009.
64. Silverman IE, Beland DK, Chhabra J, McCullough LD. The «Drip-and-ship» approach: starting IV t-Pa for acute ischemic stroke at outside hospitals prior to transfer to a regional stroke center. *Conn Med*. 2005;69:613–20.
65. Pfefferkorn T, Mayer TE, Opherck C, et al. Staged escalation therapy in acute basilar artery occlusion: Intravenous thrombolysis and on-demand consecutive endovascular mechanical thrombectomy: Preliminary experience in 16 patients. *Stroke*. 2008;39:1496–500.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA-HA.107.505123>.
66. Pfefferkorn T, Holtmannspotter M, Schmidt C, et al. Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. *Stroke*. 2010;41:722–6.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1161/STROKEA-HA.109.567552>.

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.