

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте

Н.А. Шамалов, Г.Р. Рамазанов, К.В. Анисимов

В статье освещаются современные высокоэффективные методы реперфузии головного мозга в первые часы после развития ишемического инсульта с позиций доказательной медицины. Проводится подробный обзор рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований эффективности и безопасности рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) в качестве средства системной тромболитической терапии (ТЛТ). По результатам клинических исследований продемонстрировано, что в настоящее время rt-PA является единственным препаратом с доказанными безопасностью и эффективностью при ишемическом инсульте. Описаны разрабатываемые новые радикальные рентгенохирургические методы терапии ишемического инсульта – селективный внутриартериальный тромболизис и тромбоземболизис, приведены результаты клинических исследований данных терапевтических технологий. Также представлены результаты внедрения методов системной ТЛТ и селективного внутриартериального тромболизиса в Российской Федерации, показано, что в целом результаты применения методов ТЛТ в российских специализированных центрах по параметрам безопасности и эффективности сопоставимы с результатами наиболее крупных зарубежных исследований.

Ключевые слова: ишемический инсульт, реперфузия головного мозга, терапевтическое окно, системная тромболитическая терапия, рекомбинантный тканевый активатор плазминогена (rt-PA), селективный внутриартериальный тромболизис, тромбоземболизис.

Широкая распространенность инсульта, значительная частота его развития, высокий процент инвалидизации и смертности обуславливают большую медицинскую и социальную значимость этого заболевания. Новые подходы к лечению ишемического инсульта включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет предотвратить развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшить объем повреждения, т.е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита.

В соответствии с рекомендациями Европейской инсультной организации (European Stroke Organisation – ESO) (класс I, уровень доказательности A) и Американской инсультной ассоциации (American Stroke Association – ASA) (класс I, уровень доказательности B) системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) является наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в первые 4,5 ч от начала развития симптоматики [1, 2].

Отделение диагностики и лечения инсульта НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва.

Николай Анатольевич Шамалов – докт. мед. наук, зав. отделением.

Ганипа Рамазанович Рамазанов – канд. мед. наук, врач.

Кирилл Владимирович Анисимов – канд. мед. наук, врач.

Безопасность и эффективность системного тромболизиса при ишемическом инсульте с помощью rt-PA изучались в ряде крупных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований.

Исследование NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) было первым рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием, в котором была доказана безопасность и эффективность системной ТЛТ при помощи rt-PA в первые 3 ч от начала развития заболевания. Вероятность отсутствия нарушений дееспособности или сохранения минимальных расстройств спустя 3 мес после инсульта была как минимум на 30% больше у пациентов, получавших rt-PA, чем у больных, получавших плацебо. Несмотря на увеличение частоты симптомной геморрагической трансформации у пациентов группы rt-PA по сравнению с показателем в группе плацебо (6,4 против 0,6%; $p = 0,001$), достоверных различий уровней летальности выявлено не было (17% при использовании rt-PA и 21% при использовании плацебо; $p = 0,3$) [3]. Результаты данного исследования позволили Управлению по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США (Food and Drug Administration – FDA) одобрить системную ТЛТ с помощью rt-PA в качестве метода лечения ишемического инсульта.

В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях ECASS I (European Cooperative Acute Stroke Study) и ECASS II оценивали безопасность и эффективность применения rt-PA в разных дозах (ECASS I – 1, 1 мг/кг, ECASS II – 0,9 мг/кг) в сроки до 6 ч от начала развития ишемического инсульта [4, 5]. Результаты ECASS I и ECASS II, касающиеся безопасности применения rt-PA, были сопоставимы с таковыми, полученными в исследовании NINDS, однако в

отношении эффективности не было выявлено достоверных различий между основной группой и группой плацебо. На основании данных исследования ECASS I было высказано предположение о том, что применение rt-PA в дозах, превышающих 0,9 мг/кг массы тела, может приводить к увеличению частоты развития внутричерепных кровоизлияний и, как следствие, к более высокой летальности [4].

Исследование ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) в двух частях (А и В) проводилось с целью оценки безопасности и эффективности применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в сроки до 5 ч от начала развития заболевания. При этом не было выявлено существенного положительного эффекта rt-PA по сравнению с плацебо, терапию начинали через 3–5 ч от начала развития заболевания [6]. В подгруппах пациентов, которые получали rt-PA или плацебо в течение 3 ч от начала развития инсульта, применение rt-PA сопровождалось большей вероятностью благоприятного исхода через 90 дней ($p = 0,01$).

В метаанализе исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS А и В выявлено, что применение rt-PA у пациентов с ишемическим инсультом в интервале до 3 ч от начала заболевания приводило к снижению вероятности летального исхода или зависимости от окружающих к концу 90-х суток [7]. Шанс остаться независимым в повседневной жизни после применения rt-PA в означенные сроки (≤ 3 ч от начала заболевания) повышался на 50% в сравнении с показателем группы плацебо. Также было показано, что применение rt-PA у больных с ишемическим инсультом в рамках 3-часового терапевтического окна не сопровождалось повышением частоты смертельных исходов, несмотря на увеличение частоты развития внутричерепных кровоизлияний (по сравнению с показателем группы плацебо). В объединенном анализе было продемонстрировано, что вероятность благоприятного исхода в случае применения rt-PA тем выше, чем раньше была начата ТЛТ. За пределами 3-часового терапевтического окна (до 4,5 ч от начала заболевания) сохранялась вероятность благоприятного исхода (отношение шансов (ОШ) 1,34; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,72); позднее (от 4,5 до 6 ч) тромболизис был неэффективен (ОШ 1,04; 95% ДИ 0,84–1,29).

Данное теоретическое обоснование эффективности системной ТЛТ в первые 4,5 ч послужило предпосылкой для проведения следующего Европейского кооперативного исследования острого инсульта (ECASS III), завершено в 2008 г. [8]. По результатам этого исследования, применение rt-PA в сроки до 4,5 ч от начала заболевания способствовало увеличению количества пациентов с благоприятными функциональными исходами по сравнению с показателем в группе плацебо (52,4 против 45,2%; ОШ 1,34; 95% ДИ 1,0–1,65; $p < 0,05$). Частота развития внутричерепных кровоизлияний была значительно выше у лиц, получавших rt-PA, чем у больных, получавших плацебо (27,0 против 17,6%; $p = 0,001$), так же как и частота развития симптомных внутричерепных кровоизлияний (2,4 про-

тив 0,2%; $p = 0,008$). По частоте летальных исходов различий между группами rt-PA и плацебо выявлено не было (7,7 против 8,4%; $p = 0,68$).

На основании результатов ECASS III был осуществлен пересмотр Европейских и Американских рекомендаций по лечению ишемического инсульта с увеличением продолжительности терапевтического окна при проведении системного тромболизиса до 4,5 ч [1, 2]. В Российской Федерации соответствующие изменения в инструкции к препарату алтеплаза были внесены 25.05.2011 г., согласно им выполнение системной ТЛТ стало возможным в первые 4,5 ч от начала развития заболевания.

Исследования MAST-I (Multicentre Acute Stroke Trial–Italy), MAST-E (Multicenter Acute Stroke Trial–Europe), AST (Australian Streptokinase Trial), в которых для проведения тромболизиса при инсульте использовалась стрептокиназа, были остановлены досрочно из-за высокой частоты развития симптомных геморрагических трансформаций [9–11].

Изучение другого фибринолитика, полученного из слюны летучих мышей (десмотепазы), более фибрин-специфичного и менее нейротоксичного по сравнению с rt-PA, проводилось в исследованиях DEDAS (Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke), DIAS I (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke) и DIAS II [12–14]. Десмотепазу вводили в период от 3 до 9 ч от начала заболевания в случае выявления области перфузионно-диффузионного несоответствия (DWI-PWI mismatch) при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга перед началом лечения. Первая часть исследования, DIAS I, в которой пациенты получали 25,0; 37,5 или 50,0 мг препарата либо плацебо, была досрочно остановлена из-за высокой частоты симптомных внутричерепных кровоизлияний в группе десмотепазы (26,7%). Во второй части исследования использовались меньшие дозы препарата (62,5; 90,0 и 125,0 мкг/кг), что привело к значительному снижению частоты симптомной геморрагической трансформации (2,2%). Реканализация в группе, получавшей десмотепазу (125 мкг/кг), наблюдалась в 71,4% случаев, в то время как в группе плацебо только в 19,2% случаев ($p = 0,0012$). Благоприятные исходы заболевания к 90-му дню в группе плацебо отмечались у 22,2% пациентов и в основной группе – у 13,3% больных при применении дозы 62,5 мкг/кг ($p = 0,757$) и у 60,0% больных при введении дозы 125 мкг/кг ($p = 0,0090$). Таким образом, было показано, что применение десмотепазы во временном промежутке от 3 до 9 ч от начала развития ишемического инсульта у пациентов с верифицированным методом МРТ перфузионно-диффузионным несоответствием ассоциировалось с большей частотой реканализации и хорошими клиническими исходами заболевания по сравнению с показателями группы плацебо.

В исследовании DEDAS 37 больных получали десмотепазу в дозе 90 или 125 мкг/кг либо плацебо [12]. Обязательным критерием включения также было наличие на МРТ

головного мозга перфузионно-диффузионного несоответствия. Реканализация наблюдалась у 37,5% пациентов, получавших плацебо, у 18,2% пациентов, получавших десмотеплазу в дозе 90 мкг/кг, и у 53,3% пациентов, получавших десмотеплазу в дозе 125 мкг/кг.

Однако при дальнейшем изучении десмотеплазы в рамках рандомизированного плацебоконтролируемого исследования DIAS II не были подтверждены безопасность и эффективность данного фибринолитика [14]. В исследование было включено 186 пациентов с ишемическим инсультом в пределах 9 ч от начала развития симптоматики. Больные были рандомизированы в три группы, получавшие десмотеплазу в дозе 95 мкг/кг ($n = 57$) или 125 мкг/кг ($n = 66$) либо плацебо ($n = 63$). Благоприятные клинические исходы заболевания к 90-му дню в группах больных, получавших десмотеплазу в дозе 95 или 125 мкг/кг, наблюдались у 47% ($n = 27$) и 36% ($n = 24$) пациентов соответственно. В группе плацебо благоприятные клинические исходы к 90-му дню заболевания отмечены у 46% ($n = 29$) пациентов. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний при использовании десмотеплазы в дозах 95 и 125 мкг/кг составила 3,5 и 4,5% соответственно. В группе плацебо указанное осложнение не наблюдалось ни у одного пациента.

Таким образом, в настоящее время rt-PA является единственным препаратом с доказанными безопасностью и эффективностью при ишемическом инсульте [15].

Наиболее радикальными подходами к лечению острого ишемического инсульта являются разрабатываемые в последнее время методы селективного внутриартериального тромболизиса и тромбоэмбоэктомии. Эти методики базируются на возможностях и технологических приемах церебральной ангиографии, с помощью которой осуществляются не только диагностические исследования, но и различные рентгенохирургические вмешательства на сосудах мозга. Селективный тромболизис является методом выбора в тех случаях, когда фибринолитическая терапия может быть начата в период от 4,5 до 6 ч от начала заболевания при каротидном ишемическом инсульте и до 9–12 ч при окклюзии основной артерии, а также в ситуациях, когда системный тромболизис оказывается неэффективным (не наблюдается клинического улучшения к концу его проведения).

Внутриартериальное введение rt-PA и других фибринолитиков изучалось в ряде исследований, таких как PROACT (A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke), EMS (Emergency Management of Stroke), IMS (Interventional Management of Stroke), IMS II [16–19].

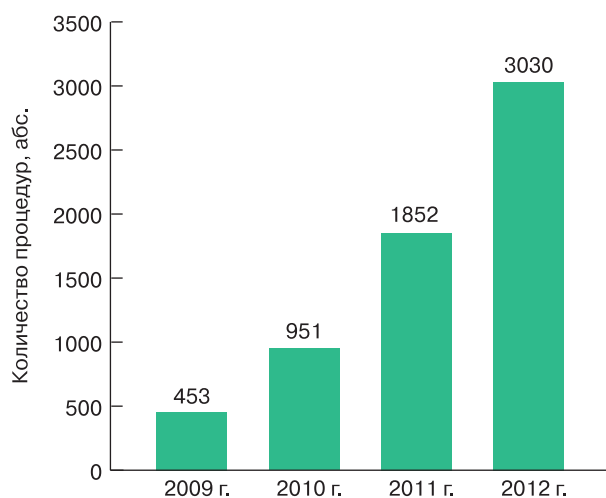
Первым исследованием, доказавшим эффективность и безопасность внутриартериальной ТЛТ при ишемическом инсульте, стало двойное слепое рандомизированное плацебоконтролируемое исследование PROACT, в котором активатор плазминогена (рекомбинантная проурокиназа – r-pro-UK) вводился внутриартериально пациентам с ишемическим инсультом в первые 6 ч от начала развития забо-

левания [16]. В исследование было включено 40 больных с ишемическим инсультом с ангиографически подтвержденной окклюзией проксимального сегмента средней мозговой артерии (сегмент M1 или M2). Симптомные внутричерепные кровоизлияния в основной группе были зарегистрированы в 15,4% случаев и в группе плацебо – в 7,1%. Частичная или полная реканализация в течение 120 мин от начала терапии была достигнута в группе r-pro-UK в 15 (57,7%) из 26 случаев, в группе плацебо – только в 2 (14,3%) из 14. По данным ангиографии, у 5 пациентов основной группы была достигнута полная реканализация, в то время как в группе плацебо ее не удалось добиться ни в одном случае. Таким образом, частота реканализаций в основной группе была выше, чем в группе плацебо; статистически значимых межгрупповых различий по частоте геморрагических трансформаций, явившихся причиной неврологического ухудшения, выявлено не было. На основании этого было констатировано, что внутриартериальное введение r-pro-UK при ишемическом инсульте в течение 6 ч от начала симптоматики является эффективным и безопасным методом лечения.

Целью исследования EMS явилось сравнение эффективности комбинированной и внутриартериальной ТЛТ [17]. Была доказана безопасность комбинированной ТЛТ при лечении ишемического инсульта.

В нерандомизированном исследовании IMS, в которое было включено 80 пациентов, оценивали безопасность и эффективность комбинированной ТЛТ [18]. Летальность в течение 90 дней после проведения ТЛТ составила 16% и была значительно ниже, чем в группе плацебо (24%), и сопоставимой с соответствующим показателем, полученным в основной группе (17%) исследования NINDS. Симптомные внутричерепные кровоизлияния наблюдались в 6,3% случаев, что также оказалось сопоставимым с данными исследования NINDS, в котором подобное осложнение регистрировалось в 6,6% случаев. У лиц, включенных в исследование IMS, отмечалось большее количество благоприятных исходов, чем в группе плацебо в исследовании NINDS. Летальность и частота развития симптомных внутричерепных кровоизлияний в исследовании IMS (16,0 и 6,3% соответственно) были сравнимы с таковыми в исследовании NINDS (17,0 и 6,4% соответственно).

С целью дальнейшего изучения безопасности комбинированного тромболизиса при ишемическом инсульте было проведено открытое сравнительное нерандомизированное исследование IMS II, в которое был включен 81 больной [19]. Трехмесячный уровень летальности в этом исследовании составил 16%. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний (9,9%) оказалась сопоставимой с таковой в исследовании NINDS (6,6%). В результате комбинированного применения тромболизиса в большем количестве случаев наблюдалось хорошее восстановление (в сравнении с показателем основной группы исследования NINDS). Целью продолжающегося в настоящее время исследования IMS III является сравнение эффектив-



Количество процедур системной ТЛТ, выполненных в сосудистых центрах Российской Федерации с 2009 по 2012 г.

ности комбинированной ТЛТ и системного тромболизиса, к середине 2012 г. в работу было включено 900 больных [20].

Метаанализ 27 исследований, опубликованный в 2001 г., подтвердил, что в группе внутриартериальной ТЛТ чаще, чем в группе плацебо, отмечались лучшие функциональные исходы (41,5 против 23% соответственно) [21]. И хотя частота симптомных внутримозговых кровотечений в группе ТЛТ была выше (9,5% – основная группа, 3% – группа плацебо), в отношении летальности был получен обратный результат (40% в группе плацебо, 27,2% в группе ТЛТ). В последнем же метаанализе было убедительно показано, что проведение внутриартериального фибринолиза не только достоверно чаще приводит к хорошей степени функционального восстановления (0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина – mRS), но и увеличивает количество больных с очень хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций (0–1 балл по mRS) [22]. Несмотря на более высокую частоту развития внутри-

черепных геморрагий, включая симптомные, в основной группе, достоверных различий между группами не наблюдалось.

В настоящее время более эффективной по сравнению с внутриартериальным тромболизисом является методика механической реканализации пораженного участка артерии специальным инструментом – тромбозмолэктомия. Это вмешательство также выполняется в условиях рентгеноперационной. Преимуществами механической реканализации являются минимизация риска системных геморрагических осложнений, возможность воздействия на тромб или эмбол после безуспешного внутривенного тромболизиса. К настоящему времени опубликованы результаты исследований с такими устройствами, как Merci, Penumbra, Catch и ряд других [23–25].

В Российской Федерации методы системного и селективного внутриартериального тромболизиса впервые были внедрены в клинику НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова на базе Городской клинической больницы № 31 в 2005–2006 годах [26, 27]. Метод ТЛТ был одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития как новая медицинская технология (разрешение на применение новой медицинской технологии ФС № 2008/169 от 01.08.2008 г.). С 2008 г. тромболизис является неотъемлемой частью оказания медицинской помощи больным с инсультом в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний [28].

Как показали результаты исследования на основании данных госпитального регистра, за период с 2009 по 2012 г. включительно в первичных и региональных центрах было проведено 6286 процедур системной ТЛТ (рисунок). Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1, из которой видно, что ТЛТ проводилась пациентам с инсультом средней степени тяжести (медиана балла по шкале NIH – 13). Среди больных преобладали мужчины (59%), медиана возраста составила 62 года. Уровень 30-дневной летальности составил 13,2%, симптомная геморрагическая трансформация была диагностирована в 6,7% случаев.

При проведении регрессионного анализа было выявлено, что с летальным исходом ассоциированы такие факторы, как возраст (ОШ 1,029; 95% ДИ 1,002–1,056), уровень САД при поступлении (ОШ 1,009; 95% ДИ 1,001–1,016), выраженность неврологического дефицита по шкале NIH (ОШ 1,121; 95% ДИ 1,062–1,184) (табл. 2). На вероятность благоприятного функционального восстановления оказывали влияние такие факторы, как уровень ДАД при поступлении (ОШ 1,012; 95% ДИ 1,001–1,023), тяжесть инсульта по шкале NIH (ОШ 1,117; 95% ДИ 1,070–1,166). При анализе вероятности возникновения геморрагической трансформации очага поражения головного мозга (как симптомной, так и асимптомной), было выявлено, что на

Таблица 1. Основные характеристики пациентов с ишемическим инсультом, которым проводилась системная ТЛТ

Показатель	Значение
Мужчины/женщины, %	59,0/41,0
Медиана возраста, годы	62 [54; 71]
Патогенетический вариант инсульта (по TOAST), %	
атеротромботический	47,0
кардиоэмболический	27,0
лакунарный	3,5
другой этиологии	4,5
неуточненной этиологии	18,0
Медиана балла по NIH при поступлении	13 [9; 17]
Медиана АД при поступлении, мм рт. ст.	
САД	160 [140; 170]
ДАД	90 [80; 100]

Обозначения: АД – артериальное давление, ДАД – диастолическое АД, САД – систолическое АД.

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с летальным исходом, благоприятным функциональным восстановлением по mRS и развитием любого типа геморрагической трансформации после ТЛТ

Фактор	ОШ	95% ДИ	p
Летальный исход			
Возраст	1,029	1,002–1,056	0,035
Балл по NIH при поступлении	1,121	1,062–1,184	0,0001
САД при поступлении	1,009	1,001–1,016	0,02
Благоприятное функциональное восстановление (0–2 балла по mRS)			
Балл по NIH при поступлении	1,117	1,070–1,166	0,001
ДАД при поступлении	1,012	1,001–1,023	0,034
Геморрагическая трансформация (все типы)			
Возраст	1,034	1,012–1,057	0,003
Наличие ранних признаков инфаркта головного мозга на КТ	2,057	1,206–3,509	0,008
Балл по NIH при поступлении	1,097	1,049–1,147	0,0001

Обозначения: КТ – компьютерная томография.

Таблица 3. Сравнение результатов внедрения ТЛТ в Российской Федерации (2009–2012 годы) с данными наиболее крупных исследований тромболиза при ишемическом инсульте (NINDS, ECASS III, SITS-MOST)

Показатель	РФ	NINDS	ECASS III	SITS-MOST
Летальность, %	13,2	17,0	7,7	11,3
Симптомная геморрагическая трансформация, %	6,7	6,4	2,4	6,8
Хорошее функциональное восстановление (0–2 балла по mRS), %	49,0	–	52,4	54,8
Балл по NIH при поступлении	13,0	14,0	10,7	12,0

ее развитие оказывали влияние такие факторы, как наличие ранних признаков инфаркта головного мозга на КТ (ОШ 2,057; 95% ДИ 1,206–3,509), возраст (ОШ 1,034; 95% ДИ 1,012–1,057), а также выраженность неврологического дефицита по шкале NIH (ОШ 1,097; 95% ДИ 1,049–1,147). Таким образом, степень тяжести инсульта оказывала значимое влияние на все анализируемые исходы, что еще раз подчеркивает необходимость тщательного обследования и отбора пациентов для проведения ТЛТ.

В целом результаты внедрения метода ТЛТ в Российской Федерации по параметрам безопасности и эффективности были сопоставимы с результатами наиболее крупных исследований и регистра SITS-MOST (табл. 3). Более высокие показатели симптомной геморрагической трансформации и летальности по сравнению с данными ECASS III и SITS-MOST, вероятно, связаны с исходно более тяжелым неврологическим дефицитом по шкале инсульта

NIH при поступлении (13 против 10,7 и 12 баллов соответственно).

Таким образом, новые технологии реперфузионной терапии в первые часы ишемического инсульта активно внедряются в нашей стране, качественно изменяя подходы к ведению больных и достоверно улучшая исходы заболевания, обуславливая снижение летальности и высокостойчивое увеличение числа лиц с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций.

Список литературы

1. <http://www.eso-stroke.org>
2. Jauch E.C. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology // Stroke. 2013. V. 44. № 3. P. 870.
3. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group // N. Engl. J. Med. 1995. V. 333. № 24. P. 1581.
4. Hacke W. et al. // JAMA. 1995. V. 274. № 13. P. 1017.
5. Hacke W. et al. // Lancet. 1998. V. 352. № 9136. P. 1245.
6. Clark W.M. et al. // JAMA. 1999. V. 282. № 21. P. 2019.
7. Hacke W. et al.; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators // Lancet. 2004. V. 363. № 9411. P. 768.
8. Hacke W. et al.; ECASS Investigators // N. Engl. J. Med. 2008. V. 359. № 13. P. 1317.
9. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial–Italy (MAST-I) Group // Lancet. 1995. V. 346. № 8989. P. 1509.
10. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial–Europe Study Group // N. Engl. J. Med. 1996. V. 335. № 3. P. 145.
11. Yasaka M. et al. // Neurology. 1998. V. 50. № 3. P. 626.
12. Furlan A.J. et al.; DEDAS Investigators // Stroke. 2006. V. 37. № 5. P. 1227.
13. Hacke W. et al.; DIAS Study Group // Stroke. 2005. V. 36. № 1. P. 66.
14. Hacke W. et al. // Lancet Neurol. 2009. V. 8. № 2. P. 141.
15. www.controlled-trials.com
16. del Zoppo G.J. et al. // Stroke. 1998. V. 29. № 1. P. 4.
17. Lewandowski C.A. et al. // Stroke. 1999. V. 30. № 12. P. 2598.
18. IMS Study Investigators // Stroke. 2004. V. 35. № 4. P. 904.
19. IMS II Trial Investigators // Stroke. 2007. V. 38. № 7. P. 2127.
20. www.ims3.org
21. Lisboa R.C. et al. // Stroke. 2002. V. 33. № 12. P. 2866.
22. Lee M. et al. // Stroke. 2010. V. 41. № 5. P. 932.
23. Gobin Y.P. et al. // Stroke. 2004. V. 35. № 12. P. 2848.
24. Smith W.S. et al.; Multi MERCI Investigators // Stroke. 2008. V. 39. № 4. P. 1205.
25. Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators // Stroke. 2009. V. 40. № 8. P. 2761.
26. Скворцова В.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2006. Т. 106. № 12. С. 24.
27. Скворцова В.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2006. Т. 106. № 12. С. 32.
28. Скворцова В.И. и др. // Журн. неврол. и психиатр. 2010. Т. 112. № 2. С. 17.