

Анализ эффективности тромболитической терапии в Рязанской ОКБ за 2013–2017 гг.

Леонов Г. А.¹

д.м.н., доцент, кафедра неврологии и нейрохирургии

Сорокин О. А.²

врач-невролог, заведующий, отделение интенсивной терапии и реанимации для больных с острым нарушением мозгового кровообращения

Соломатина А. С.¹

студентка 6 курса лечебного факультета

1 – ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова», 390026, г. Рязань, улица Высоковольтная, д. 9, Российская Федерация

2 – ГБУ РО «ОКБ», 390039, г. Рязань, улица Интернациональная, д. 3-а, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Соломатина Анастасия Сергеевна; **e-mail:**

nastyu.solomatina2017@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Аннотация

Проблема церебрального ишемического инсульта (ИИ) сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость в связи со значительной частотой развития, высоким процентом инвалидизации и смертности. Тромболитическая терапия (ТЛТ) – единственная на сегодняшний день возможность высокоэффективной помощи при ИИ, которая позволяет восстановить кровоток в пораженном сосуде и предотвратить необратимые изменения в ткани мозга. С целью оценки эффективности ТЛТ рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rt-PA) Алтеплаза* (Alteplase*) проведен ретроспективный анализ 103 историй болезни пациентов в острейшем периоде ИИ, получивших в первые 4,5 часа ТЛТ. При оценке учитывали данные неврологического обследования по балльной шкале NIHSS: при поступлении, через 1 час от начала введения тромболитика и через сутки, а также частоту выявления геморрагических трансформаций (ГТ) на томографии головного мозга. Для сравнения средних величин количественных признаков в двух группах применяли t-критерий Стьюдента при нормальном распределении признака (для проверки использовали критерий Колмогорова-Смирнова). При сравнении частот и долей статистические различия устанавливали путем вычисления хи-квадрата Пирсона (χ^2). Для каждого исследованного параметра рассчитывали: M – среднее, SD – стандартное отклонение, представленных в виде $M \pm SD$ (при нормальном распределении переменных). Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости ($p=0,05$). Доверительные интервалы (ДИ) строились для доверительной вероятности $p=95\%$. Средний балл при поступлении составил $13,72 \pm 4,96$ ДИ [13,43-13,96], $p=0,227$, а через 24 ч после ТЛТ – $9,91 \pm 6,95$ ДИ [9,67-10,21], $p=0,141$. Обработка данных двух зависимых выборок проводилась при помощи t-критерия Стьюдента, $p<0,001$. В результате, были выявлены статистически значимые различия в динамике неврологического статуса. В среднем положительный эффект наблюдался у 38,1% больных, а осложнения в виде ГТ у 17,6%. ТЛТ проводилась значительно меньшему числу пациентов по сравнению с рекомендуемым индикаторным показателем. Это обусловлено большим количеством противопоказаний и малой госпитализацией пациентов в период «терапевтического окна». ТЛТ является эффективным и достаточно безопасным методом реперфузионной терапии острейшего периода ИИ. Однако, несмотря на положительный опыт применения, по-прежнему остается высоким риск развития ГТ, которые являются ведущей причиной летальных исходов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболитическая терапия, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, геморрагическая трансформация

doi: 10.29234/2308-9113-2019-7-2-81-89

Введение

Проблема церебрального ишемического инсульта (ИИ) сохраняет чрезвычайную медицинскую и социальную значимость в связи со значительной частотой его развития, высоким процентом инвалидизации и смертности [1]. В последние годы сосудистые заболевания головного мозга вышли в России на второе место после кардиоваскулярных заболеваний среди всех причин смерти населения, при этом ишемические поражения головного мозга занимают доминирующее положение в структуре цереброваскулярной патологии, составляя до 80% всех сосудистых заболеваний [2]. Новые подходы к лечению ИИ, прежде всего, включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания с помощью восстановления кровотока в окклюзированном сосуде, что позволяет предотвратить или минимизировать объем и тяжесть поражения головного мозга. Согласно последним рекомендациям Европейской инициативной группы по проблемам инсульта (European Stroke Initiative – EUSI) и Американской инсультной ассоциации (American Stroke Association – ASA) наиболее эффективным методом реперфузионной терапии является системная тромболитическая терапия (ТЛТ) [5,7,11,12]. Единственным разрешенным препаратом для проведения системной ТЛТ при ИИ является рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA), при этом «терапевтическое окно» составляет 4 часа 30 минут (ECASS III European Cooperative Acute Stroke Study) от развития первых симптомов инсульта [6]. Одно из серьезных осложнений ТЛТ – геморрагическая трансформация (ГТ) в зоне ишемического поражения головного мозга или на отдалении от нее. По данным Kidwell et al. и Molina et al. [8,10], в большинстве случаев ГТ зоны инсульта представлена петехиальным пропитыванием. А.Я. Захидов и др. [4] объясняют вариант асимптомной ГТ следствием реперфузионного синдрома и рассматривают его как свидетельство эффективности ТЛТ. Все симптомные внутримозговые кровоизлияния (ВМК), связанные с тромболизисом, возникают в первые сутки после начала лечения и могут приводить не только к ухудшению состояния больного, но и к летальному исходу. Их частота, по данным разных авторов, колеблется от 2,4 до 8,8 % [3,4,7,9].

Цель исследования

Цель исследования – анализ эффективности применения тромболитической терапии рекомбинантным тканевым активатором плазминогена Алтеплаза* (Alteplase*) у пациентов в острейшем периоде церебрального ишемического инсульта.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ 103 историй болезни пациентов (70 мужчин и 33 женщин), которым проведена системная ТЛТ rt-PA Алтеплаза*(Alteplase*) в острейшем периоде ИИ за 2013–2017 гг. Клиническая оценка состояния пациентов при поступлении обязательно включала балльную оценку неврологического статуса по шкале инсульта Национального института Здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS) [6]. Рекомендуемая доза препарата – 0,9 мг/ кг массы тела (максимальная доза 90 мг). 10% всей дозы для пациента вводилось в виде болюса внутривенно струйно в течение 1 минуты. Оставшаяся доза вводилась внутривенно капельно в течение 1 часа. Оценка неврологического статуса по NIHSS во время ТЛТ проводили через 15 минут, далее через каждый час до истечения суток. Контрольная РКТ головного мозга проводилась через 16–24 часа после ТЛТ, а в случае возникшей необходимости – в более ранние сроки. Визуализировалось наличие геморрагических очагов и зон ИИ. В качестве геморрагических очагов оценивалось появление ГТ в зоне инфаркта мозга и на отдалении от него. Симптомной ГТ считали ситуации с клиническим увеличением неврологического дефицита > 2 баллов по NIHSS в первые сутки после ТЛТ и верифицированным паренхиматозным кровоизлиянием (ПК) 1 и 2 типов радиографической классификации Pessin – соответственно менее 30% и более 30% от площади инфаркта головного мозга [12].

Статистическую обработку анализируемых переменных проводили с использованием стандартного пакета программы «SPSS 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL)». Для проверки анализируемых переменных на подчинение закону нормального распределения использовали критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения средних величин количественных признаков в двух независимых, а также в двух зависимых группах, применяли t-критерий Стьюдента, если признак в каждой из групп подчинялся закону нормального распределения. При сравнении частот и долей статистические различия устанавливали путем построения таблиц кросстабуляции с дальнейшим вычислением критерия хи-квадрат Пирсона (χ^2). Для каждого исследованного параметра рассчитывали: M – среднее, SD – стандартное отклонение, представленных в тексте в виде $M \pm SD$ (при подчинении закону нормального распределения переменных).

Во всех процедурах статистического анализа рассчитывался достигнутый уровень значимости (p). Для проверки подчинения закону нормального распределения критический уровень значимости принимался равным 0,05. Доверительные интервалы (ДИ), приводимые в работе, строились для доверительной вероятности p=95%.

Результаты исследования

Анализ историй болезни показал что, в 2013 году ТЛТ проведена 19 пациентам из 1354 поступивших (1,4%); в 2014 году – 16 из 1463 (1,1%); в 2015 году 18 из 1408 (1,3%); в 2016 году 27 из 1460 (1,8%); в 2017 году 23 из 1560 (1,5%). В среднем за анализируемый период ТЛТ проводилась в $1,42 \pm 0,26$ % случаев с 95% ДИ [1,10-1,74]. Рекомендуемый индикаторный показатель – 5 %.

Все пациенты – 70 мужчин и 33 женщины – отвечали критериям включения для проведения системной ТЛТ в период «терапевтического окна». Ведущие патогенетические варианты ИИ: кардиоэмболический – 54, атеротромботический – 26, неуточненный – 23. Средний возраст больных составил $65,56 \pm 9,5$ лет с 95% ДИ [65,21-65,83], $p = 0,366$. Средний возраст мужчин – $64,81 \pm 9,82$ года с 95% ДИ [64,33-64,91], средний возраст женщин – $72,24 \pm 6,49$ года с 95% ДИ [72,05-72,63]. Обработка данных двух независимых выборок проводилась при помощи t-критерия Стьюдента, $p=0,103$.

Полушарное расположение очага ишемии диагностировано в 92 случаях, из них в левом каротидном бассейне – 51, в правом – 41. У 11 пациентов ИИ локализовался в вертебробазиллярном бассейне.

При оценке неврологического статуса по шкале NIHSS было выявлено, что средний балл при поступлении составил $13,72 \pm 4,96$ ДИ [13,43-13,96], $p=0,227$, а через час от начала проведения ТЛТ - $12,3 \pm 5,6$ ДИ [11,83-12,44], $p=0,097$. Обработка данных двух зависимых выборок проводилась при помощи t-критерия Стьюдента, $p < 0,001$ – различия статистически значимы (табл. 1).

Таблица 1. Анализ данных неврологического статуса при поступлении и через 1 час от начала введения тромболитика

Выборки	n	Динамика	
		M ± SD	t-критерий*
До ТЛТ	103	13,72±4,96	p < 0,001
Через 1 час от начала ТЛТ		12,3±5,6	

Примечание - *значение t-критерия Стьюдента

Через 24 ч после ТЛТ средний балл по шкале NIHSS стал равен $9,91 \pm 6,95$ ДИ [9,67-10,21], $p=0,141$. Обработка данных двух зависимых выборок проводилась при помощи t-критерия Стьюдента, $p < 0,001$ – различия статистически значимы. (табл. 2).

Таблица 2. Динамика неврологического статуса в течение первых суток после ТЛТ

Выборки	n	Динамика	
		M ± SD	t-критерий*
Через 1 час от начала ТЛТ	103	12,3±5,6	p < 0,001
Через 24 часа после ТЛТ		9,91±6,95	

Примечание - *значение t-критерия Стьюдента

Между выборками, отражающими значения среднего балла по шкале NIHSS до и через сутки после ТЛТ, также выявлены статистически значимые различия (табл. 3).

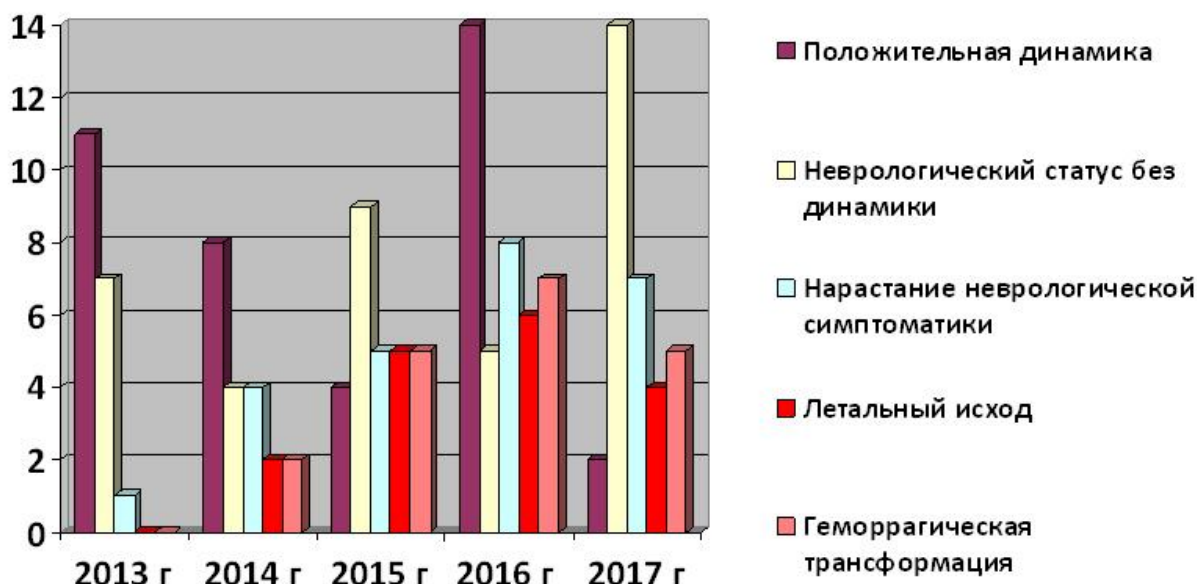
Таблица 3. Анализ данных неврологического статуса при поступлении и через сутки после проведения ТЛТ

Выборки	n	Динамика	
		M ± SD	t-критерий*
До ТЛТ	103	13,72±4,96	p < 0,001
Через 24 часа после ТЛТ		9,91±6,95	

Примечание - *значение t-критерия Стьюдента

Анализ эффективности ТЛТ у пациентов с ИИ за период 2013-2017 гг. приведен на рис.1.

Рис.1. Анализ эффективности ТЛТ у пациентов с ИИ за период 2013-2017 гг.



Эффект от ТЛТ отмечался в среднем у 38,1% пациентов. Это проявлялось уменьшением или даже полным регрессом неврологической симптоматики. Как видно на рис.1, в 2013 году положительная динамика наблюдалась у 11 пациентов из 19 (57,9%); в 2014 году – у 8 из 16 (50%), в 2015 году – у 4 из 18 (22,2%), в 2016 году – у 14 из 27 (51,9%), в 2017 году – у 2 из 23 (8,7%), ($\chi^2=0,342$, d.f.=3, p=0,593).

Отсутствие эффекта от ТЛТ отмечалось в среднем у 38,2% пациентов. В 2013 году – у 7 пациентов из 19 (36,8%), в 2014 году – у 4 из 16 (25%), в 2015 году – у 9 из 18 (50%), в 2016 году – у 5 из 27 (18,5%), в 2017 году – у 14 из 23 (60,9%), ($\chi^2=0,196$, d.f.=3, p=0,761).

Довольно высоким оказалось количество больных с нарастанием неврологической симптоматики – в среднем 23,6%. В 2013 году – у 1 пациента из 19 (5,3%), в 2014 году – у 4 из 16 (25%), в 2015 году – у 5 из 18 (27,8%), в 2016 году – у 8 из 27 (29,6%), и в 2017 году - у 7 из 23 (30,4%), ($\chi^2=0,727$, d.f.=3, p=0,215).

Осложнения ТЛТ в виде ГТ отмечались в среднем у 17,6%. В 2013 году – отсутствие ГТ; в 2014 году – у 2 пациентов из 16 (12,5%); в 2015 году – у 5 из 18 (27,8%); в 2016 году у 7 из 27 (25,9%); в 2017 году – у 5 из 23 (21,7%), ($\chi^2=0,710$, d.f.=3, p=0,222).

Летальный исход отмечен в среднем в 16,0% случаев. В 2013 году – умерших не было. В 2014 году летальный исход у 2 пациентов из 16 (12,5%); в 2015 году – у 5 из 18 (27,8%), в 2016 году – у 6 из 27 (22,2%), и в 2017 году – у 4 из 23 (17,4%), ($\chi^2=0,610$, d.f.=3, p=0,318).

Обсуждение результатов

В результате данного исследования были выявлены статистически значимые различия в динамике неврологического статуса у пациентов в острейшем периоде ИИ. В частности данные, отражающие средний балл по шкале NIHSS при поступлении в стационар и через сутки после проведения ТЛТ. В среднем положительный эффект от ТЛТ наблюдался у 38,1% больных, а осложнения в виде ГТ у 17,6%.

Следует подчеркнуть, что ТЛТ проводилась значительно меньшему числу пациентов по сравнению с рекомендуемым индикаторным показателем. В первую очередь это обусловлено строгими критериями отбора больных (большое количество противопоказаний). Особую сложность представляет наличие чёткого временного интервала, так называемого «терапевтического окна», в течение которого пациент должен быть доставлен в профильное медицинское учреждение, обследован, а также принято решение о возможности проведения ТЛТ.

В настоящее время новые подходы к лечению ИИ включают применение современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания с помощью восстановления кровотока в окклюзированном сосуде. Одним из таких методов является системная ТЛТ [5,7,11,12]. В литературе имеются данные о проводимом с 2001 г. международном регистре тромболитической терапии при ишемическом инсульте – SITS (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke), основной задачей которого является подтверждение безопасности и эффективности ТЛТ в рутинной клинической практике. В настоящее время в SITS принимают участие около 350 центров в Европе, Австралии и Азии, включено более 11200 пациентов с инсультом, которым был проведен тромболизис при помощи rt-PA. Предварительные итоги регистра показали, что в условиях реального клинического использования ТЛТ оказалась более безопасным (частота симптомной ГТ составила 1,2%) и эффективным (балл по модифицированной шкале Рэнкина 0-2 у 51% пациентов) методом лечения по данным рандомизированных контролируемых испытаний [13].

Заключение

Тромболитическая терапия является эффективным и достаточно безопасным методом реперфузионной терапии острейшего периода ИИ, который открыл новую страницу в неотложной неврологии. Внутренняя организация работы ОРИТ позволила существенно уменьшить время «от двери до иглы». Однако, несмотря на положительный опыт применения ТЛТ, по-прежнему остается высоким риск развития ГТ, которые являются ведущей причиной летальных исходов.

Список литературы

1. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Рамазанов Г.Р., Анисимов К.В. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010; 12(2): 17-22.
2. Скворцова В.И. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: методическое пособие. М.: Медицина, 2010. 37 с.
3. Скворцова В.И. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте: методическое пособие. М.: Медицина, 2014. 48 с.
4. Захидов А.Я., Мубараков Ш.Р., Джалалов Ф.З. и др. Тромболитическая терапия ишемического инсульта и некоторые вопросы геморрагической трансформации ишемического очага. *Вестник экстренной медицины*. 2009; (2): 47-51.
5. Jauch Edward C., Saver Jeffrey L. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association*. 2014; (3): Available at:<http://stroke.ahajournals.org/content/>
6. Del Zoppo Gregory J., Saver Jeffrey L., Jauch Edward C. et al. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009; (40): 2945-2948.
7. Hacke W., Brott T., Caplan L. et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology*. 2008; 53(7): 3-14.
8. Kidwell Ch. S., Saver J. L., Carneado J. et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke*. 2002; (33): 717-724.
9. Khatri P., Wechsler L. R., Broderic J. P. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke*. 2007; (38): 431-440.
10. Molina C. A., 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*. 2004; (33): 1551-1556.
11. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases*. 2008; (25): 457-507.
12. Zivin J. A. Thrombolytic stroke therapy. Past, present, future. *Neurology*. 2006; (53): 14-19.
13. Бойко А.Н. Тромболитическая терапия при ишемическом инсульте. 2014; (3): URL:<http://www.acutestroke.org>.

Analysis of the Effectiveness of Thrombolytic Therapy in Ryazan District Clinical Hospital for 2013-2017

Leonov G. M.¹

Doctor of Medicine, Assistant Professor, Chair for Neurology and Neurosurgery

Sorokin O. A.²

Neurologist, Head, Intensive Care and Resuscitation Department for Patients with Acute Cerebrovascular Problems

Solomatina A. S.¹

6th Year Student of The Medical Faculty

1 – Ryazan state medical University named after akad. I. P. Pavlov, Ryazan, Russia

2 – Regional clinical hospital, Ryazan, Russia

Corresponding Author: Solomatina Anastasia; **e-mail:** nastya.solomatina2017@yandex.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Summary

The problem of cerebral ischemic stroke (IS) is of extreme medical and social importance due to the significant frequency of its development, high percentage of resulting disability and mortality. Thrombolytic therapy (TLT) is currently the only possibility of highly effective intervention, allowing to restore blood flow in the affected vessel and prevent irreversible changes in brain tissue. To evaluate the effectiveness of TLT by recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) Alteplase* (Alteplase*), a retrospective analysis of 103 case histories of patients in the acute period of IS receiving TLT in the first 4.5 hours was carried out. The evaluation considered the data of neurological examination on the NIHSS score scale: at admission, 1 hour after the start of thrombolytic administration and a day after, as well as the frequency of detection of hemorrhagic transformation (HT) on brain tomography. To compare the average values of quantitative traits in the two groups, the Student's t-test was used in case of normal distribution (verified by Kolmogorov-Smirnov test). When comparing frequencies and fractions, statistical differences were established by calculating Pearson's Chi-square (χ^2). For each studied parameter we calculated: M-mean, SD-standard deviation, presented in the text as $M \pm SD$ (with normal distribution of variables). In all statistical analysis procedures, the achieved level of significance was calculated ($p=0.05$). Confidence intervals (CI) were constructed for the confidence probability $p=95\%$. When assessing the neurological status on the NIHSS scale, the mean score for admission was 13.72 ± 4.96 CI [13.43-13.96], $p=0.227$, and 24 h after TLT – 9.91 ± 6.95 CI [9.67-10.21], $p=0.141$. The data of two dependent samples were processed using Student's t-test, $p<0.001$. As a result, statistically significant differences in the dynamics of neurological status were revealed. On average, the positive effect of TLT was observed in 38.1% of patients, and complications in the form of HT in 17.6%. It should be emphasized that TLT was performed in a much smaller number of patients than the recommended indicator. This is primarily due to the large number of contraindications and low hospitalization of patients during the "therapeutic window". TLT is an effective and safe method of reperfusion therapy of the acute period of IS. However, despite the positive experience, there is still a high risk of HT, which is the leading cause of deaths.

Keywords: ischemic stroke, thrombolytic therapy, recombinant fabric activator of a plasminogen, hemorrhagic transformation

References

1. Skvorcova V.I., Shamalov N.A., Ramazanov G.R., et al. Rezul'taty vnedreniya tromboliticheskoy terapii pri ishemicheskom insulte v Rossijskoj Federacii [Results of the introduction of thrombolytic therapy in ischemic stroke in the Russian Federation]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova [Neuroscience and Behavioral Physiology]* 2010; 12(2): 17-22. (In Russ.)

2. Skvorcova V.I. Tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insulte: metodicheskoe posobie [Thrombolytic therapy for ischemic stroke: a methodical guide]. Moscow: Medicine, 2010. P. 37. (In Russ.)
3. Skvorcova V.I. Tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insulte: metodicheskoe posobie [Thrombolytic therapy for ischemic stroke: a methodical guide]. Moscow: Medicine, 2011. P. 48. (In Russ.)
4. Zahidov A.J., Mubarakov S.R., Dzhahalov F.Z., et al. Tromboliticheskaya terapiya ishemicheskogo insulta i nekotorye voprosy gemorragicheskoy transformacii ishemicheskogo ochaga [Thrombolytic therapy of ischemic stroke and some issues of hemorrhagic transformation of the ischemic focus]. *Vestnik ekstremnoj mediciny [Emergency Medicine Bulletin]* 2009; (2): 47-51. (In Russ.)
5. Jauch Edward C., Saver Jeffrey L. et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. *A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association*. 2014; (3): Available at: <http://stroke.ahajournals.org/content/>.
6. Del Zoppo Gregory J., Saver Jeffrey L., Jauch Edward C. et al. Expansion of the Time Window for Treatment of Acute Ischemic Stroke With Intravenous Tissue Plasminogen Activator: A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2009; (40): 2945-2948.
7. Hacke W., Brott T., Caplan L. et al. Thrombolysis in acute ischemic stroke: controlled trials and clinical experience. *Neurology*. 2008; 53(7): 3-14.
8. Kidwell Ch. S., Saver J. L., Carneado J. et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis. *Stroke*. 2002; (33): 717-724.
9. Khatri P., Wechsler L. R., Broderic J. P. Intracranial hemorrhage associated with revascularization therapies. *Stroke*. 2007; (38): 431-440.
10. Molina C. A., 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*. 2004; (33): 1551-1556.
11. The European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovascular Diseases*. 2008; (25): 457-507.
12. Zivin J. A. Thrombolytic stroke therapy. Past, present, future. *Neurology*. 2006; (53): 14-19.
13. Boiko A.N. Tromboliticheskaya terapiya pri ishemicheskom insulte [Thrombolytic therapy for ischemic stroke]. 2013; (2): URL: <http://www.acutestroke.org>. (In Russ.)