

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

**Кадомцев Д.В., Пасечникова Е.А., Занин С.А., Кочарян В.Э., Плотникова В.В.,
Виноградов И.О.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Краснодар, e-mail: anin77@mail.ru

В структуре причин смертности в Российской Федерации инсульт занимает одно из первых мест наряду с сердечно-сосудистой и онкологической патологией. Более чем у 50% пациентов с диагнозом «ишемический инсульт» отмечаются чрезвычайно низкие показатели восстановления социально-экономической эффективности. С 2009 года в Российской Федерации успешно реализуется лечебная стратегия церебрального инсульта. Данная программа подразумевает присутствие и успешную работу региональных и первичных сосудистых отделений на всей территории Российской Федерации. Залогом успешного восстановления пациентов с диагнозом «острый инсульт» является своевременная диагностика и квалифицированная помощь как на догоспитальном этапе, так и в условиях стационара. Это возможно за счет наличия необходимого технического и медикаментозного оснащения, а также квалифицированных кадров. Реализация лечебной помощи при ишемическом инсульте, направленной на восстановление перфузии, возможна посредством проведения тромболитика. В данной статье представлен обзор современной научной литературы по данной теме.

Ключевые слова: инсульт, тромболитика, альтеплаза.

THROMBOLYTIC THERAPY AT THE ISCHEMIC STROKE. CURRENT STATE OF THE PROBLEM

**Kadomtsev D.V., Pasechnikova E.A., Zanin S.A., Kocharyan V.E., Plotnikova V.V.,
Vinogradov I.O.**

Kuban state medical university of the Ministry of Health Care of the Russian Federation, Krasnodar, e-mail: zanin77@mail.ru

In structure of the reasons of a mortality in the Russian Federation the stroke is high on the list in along with cardiovascular and oncologic pathology. More than at 50% of patients with the diagnosis an ischemic stroke extremely low indicators of restoration socially - economic efficiency become perceptible. Since 2009 in the Russian Federation medical strategy of a cerebral stroke is successfully realized. This program implies presence and successful work of regional and primary vascular units in all territory of the Russian Federation. Guarantee of successful recovery of patients with the diagnosis the acute stroke is well-timed diagnostics and the qualified help both at a pre-hospital stage, and in the conditions of a hospital. It is possible due to existence of necessary technical and medicamental equipment, and also qualified personnel. Realization of the medical help at an ischemic stroke referred on perfusion restoration is possible by means of carrying out a thrombolysis. The review of modern scientific literature on this subject is presented in this article.

Keywords: stroke, thrombolysis, alteplaza.

Инсульт - это расстройство функций головного мозга, обусловленное нарушением его кровоснабжения, возникающее внезапно [7]. Другие названия инсульта: «острое нарушение мозгового кровообращения», «удар», «апоплексия». Характер расстройств высшей нервной деятельности при инсульте зависит от локализации очага поражения. В структуре причин смертности в Российской Федерации инсульт занимает одно из первых мест наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [8]. Более чем у половины пациентов, перенесших инсульт, отмечается крайне низкая динамика восстановления социально-экономической эффективности [12]. Число смертей, причиной которых явился

инсульт, в мировом масштабе составляет примерно 5,9 млн человек [3]. На сегодняшний день инсульт стремительно «молодеет», все более охватывая категорию лиц трудоспособного возраста. По данным ВОЗ, ежегодно в среднем регистрируется 200 инсультов на 100 000 населения [1; 9; 10; 13; 18]. В Краснодарском крае за 2014 г. от этой патологии умерли почти 5000 человек, что составляло 6,7% от общего числа умерших. Из всех случаев летальных исходов от острых нарушений мозгового кровообращения – 15,3% приходилось на трудоспособный возраст [19]. Ежегодная численность впервые признанных инвалидами от цереброваскулярных болезней варьирует от 4,3 до 10,2 тыс. человек [21].

Однако на сегодняшний день можно констатировать постепенное снижение смертности от церебрального инсульта благодаря Федеральной программе по совершенствованию помощи больным с сосудистыми заболеваниями, в рамках которой проводится активная организационная работа, направленная на создание специализированных сосудистых центров и отделений. В Краснодарском крае в настоящее время работают 18 сосудистых центров: 4 региональных сосудистых центра (РСЦ) и 14 первично-сосудистых отделений (ПСО). Применение данной стратегии на всей территории Российской Федерации берет свое начало в 2009 году, в настоящее время медицинская помощь больным с инсультом оказывается согласно Приказу МЗ РФ от 15.11.2012 г. № 928н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения» [20].

Главным принципом работы всех отделений РСЦ является круглосуточная работа неврологической, нейрохирургической, лабораторно-диагностической и рентгенологической служб, наличие постоянной обратной связи приемного отделения с бригадами скорой помощи, поступление пациентов, минуя приемный покой, что позволяет сэкономить «драгоценное» время, обязательное проведение компьютерной томографии и лабораторных исследований в первые 20-40 минут. Все эти факторы позволяют обеспечить соблюдение правил логистики острого инсульта (быстрая транспортировка пациента во «время от двери до иглы», своевременная диагностика с последующей госпитализацией в блок интенсивной терапии, где при отсутствии противопоказаний возможно проведение тромболитической терапии). Данный принцип оказания медицинской помощи является следствием успешной регионализации. Основным показателем успеха является количество созданных на сегодняшний день и полноценно функционирующих сосудистых центров на территории Краснодарского края, в том числе и на базе городских больниц [25]. Регионализация медицинской службы, достаточная техническая оснащенность и наличие многопрофильных медицинских учреждений являются решающими факторами в увеличении количества благоприятных исходов ишемического инсульта [26].

Нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу являются следствием уменьшения диаметра кровеносных сосудов или полной их окклюзии [14]. Основным причинным фактором является обтурация брахицефальных сосудов тромбом пристеночным или окклюзирующим [22]. На конечных этапах развития данной патологии, предшествуя развитию инфаркта мозга, происходит превращение растворимого фибриногена в нерастворимый фибрин. Фибриновая сеть наполняется компонентами крови, тем самым создавая основу для формирования будущего тромба [16]. Современная стратегия лечения ишемического инсульта подразумевает под собой своевременное применение методов реперфузионной терапии в сочетании с применением современных методов нейровизуализации на основе КТ- и МРТ-технологий, что позволяет оценить состояние церебральной перфузии как на момент госпитализации, так и в динамике [4]. Тактика лечебных мероприятий при острых нарушениях кровообращения несет на себе отпечаток влияния так называемой концепции «ишемической полутени и окна терапевтических возможностей». В рамках данной концепции «ядром инфаркта» называют зону, где имеются необратимые структурные изменения, а участок, где изменения имеют функциональный характер, отмечается как гипоперфузия, но в целом уровень энергетического метаболизма достаточен, носит название «пенумбры» или ишемической полутени [24]. Нарушение кровоснабжения головного мозга сопровождается активацией бескислородного пути окисления глюкозы, развитием метаболического ацидоза, нарушением функции ионных насосов и в конечном итоге цитотоксическим отеком - все это приводит к активации механизма апоптоза и дальнейшему расширению участка деструкции [6]. Время формирования «ядра инфаркта» мозга составляет 5-8 минут от начала появления признаков неврологического дефицита. Увеличение объема зоны инфаркта происходит за счет разрушения клеток «пенумбры» [24]. Формирование 50% объема инфаркта происходит в первые 1,5 часа с момента появления симптоматики и 70-80% - в последующие 6 часов [11]. Время до 6 часов от развития заболевания носит название «терапевтического окна». Именно в этот период мероприятия по восстановлению перфузии в зоне «пенумбры» характеризуются наибольшей эффективностью [27]. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте должна быть проведена как можно раньше, существует понятие «от двери до иглы», которое подразумевает под собой то, что помощь должна быть оказана как можно раньше. По данным последних исследований, своевременное проведение тромболитической терапии позволяет расширить «терапевтическое окно» - чем быстрее проведен тромболитический процесс, тем выше показатели выздоровления пациентов [15; 33].

Говоря о реперфузии, необходимо сказать, что каждый из методов, будь то системная тромболитическая терапия или эндоваскулярные техники, имеет четко регламентированный

временной промежуток, в который его применение можно считать целесообразным. Главная черта и системного, и селективного тромболизиса - это то, что конечной целью является растворение тромба. Интравенозное и интратерриальное введение фибринолитиков должно обеспечить лизис тромба и устранение окклюзии. Фибринолитики подразделяются на 3 группы:

- фибринолитики прямого механизма действия (плазмин);
- фибринолитики с непрямым механизмом действия - активаторы профибринолизина (альтеплаза, проурокиназа, стрептокиназа, урокиназа);
- препараты, способствующие высвобождению тканевого активатора фибриногена (никотиновая кислота).

Альтеплаза - это препарат, относящийся к семейству сериновых протеаз (тканевый активатор фибриногена), являющийся фибринолитиком непрямого механизма действия 3-го поколения [17]. Применение альтеплазы на сегодня является «золотым стандартом» тромболитической терапии (системной и селективной) ишемического инсульта. В последних рекомендациях Европейской инициативной группы по проблеме инсульта указано, что тромболитическая терапия, проводимая с помощью рекомбинантного тканевого активатора плазминогена, является наиболее эффективным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте [23]. Альтеплазу называют селективным тромболитиком, поскольку она воздействует на плазминоген, находящийся в тесной связи с фибрином. Данный препарат обладает умеренной избирательной активностью, у него отсутствуют антигенные свойства и крайне низок риск развития аллергических реакций. Согласно рекомендациям, применение системного тромболизиса имеет смысл в первые 3 часа от начала развития инсульта. Системный тромболизис подразумевает внутривенное введение фибринолитика - препарат вводится в дозировке 0,9 мг на 1 кг массы тела (максимальная масса тела 90 кг), 10% объема препарата вводится болюсно, а затем следует 60-минутная внутривенная инфузия остаточного объема препарата. Возможно применение тромболитической терапии и при массе тела более 90 кг, но при этом эффективность тромболитической терапии существенно снижается, и в таком случае можно говорить об отрицательной коррелятивной связи между такими показателями, как индекс массы тела и степень успешности терапии [31]. Известным осложнением тромболитической терапии является риск геморрагических кровоизлияний, и это говорит о том, как важно оценить все риски перед началом терапии [35]. Наличие у пациентов в анамнезе лейкоареоза увеличивает в 2 раза риск развития интракраниальной геморрагии [38]. В этом контексте интересен вопрос о том, как влияет на исход тромболитической терапии наличие анамнеза предшествующих внутримозговых микрокровоизлияний. В исследовании Wang D.T. и соавт. (2015) был проведен

систематический обзор и метаанализ с целью оценки риска неблагоприятного исхода у больных с острым ишемическим инсультом и предшествующими кровоизлияниями. Было проанализировано 5 исследований, общее число исследуемых пациентов в которых составляло 1974. Шанс благоприятного исхода при микрокровоизлияниях составил 0,69 ($p=0,001$), без признаков статистической неоднородности ($I=46,7\%$, $p=0,112$). Результаты данного метаанализа подтвердили факт присутствия повышенного риска отрицательного исхода после тромболитической терапии у больных с ранее предшествовавшими внутримозговыми микрокровоизлияниями [39]. Существует точка зрения касательно того, что необходимо стремиться к применению более низкой, по сравнению со стандартной, дозой тканевого активатора плазминогена [28].

В тех случаях, когда превышено время от начала инсульта (более 3 часов) или внутривенный тромболитис не привел к развитию положительной динамики, применяется селективный (интраартериальный) тромболитис [2]. Данный метод представляет собой инвазивную манипуляцию, проводимую под рентгенологическим контролем. Существенным преимуществом данной методики является время применения до 12 часов от начала заболевания при локализации поражения в вертебро-базиллярном бассейне и до 6 часов при иной локализации. Доступ к окклюзированному сосуду осуществляется через бедренную артерию, 1 мг фибринолитика - рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) вводится дистальнее тромба, 1 мг непосредственно в толщу тромба, 1 мг в зону проксимальной границы тромба, затем следует внутриаартериальная инфузия rt-PA в дозировке 17 мг в течение 60 минут. Селективная тромболитическая терапия характеризуется большей клинической эффективностью в сравнении внутривенным введением rt-PA [37].

В более поздние сроки от начала развития инсульта внутрисосудистая тромболитическая терапия не имеет смысла, так как ее применение вне терапевтического окна значительно повышает риск реперфузионных повреждений и геморрагических осложнений, и потому по истечении 6 часов единственной возможностью восстановления перфузии является тромбэмболэктомия, или «механический тромболитис» [5]. Применение данного метода показано как в случае неэффективного селективного тромболитиса, так и в срок до 8 часов от начала инсульта. На данный момент используются тромбэкстракторы MERCI (Concentric medical), Catch (дщBalt), SolitaireFR (EV3), TrevoPro (Stryker), тромбаспираторы Penumbra (PenumbraSystem), ADAPT и пр. В исследовании, проведенном North Carolina Institute of Medicine and The Duke Endowment [32], осуществлено сравнение эффективности механической тромбэктомии и внутриаартериального тромболитиса в период с 2002 по 2013 год. Итогом данной работы стало очевидное превосходство механического

тромболизиса с использованием устройств 1-го поколения (MERCİ и Penumbra) и 2-го поколения (stent retriever) над интраартериальной тромболитической терапией с применением актилизы - у пациентов с проведенной тромбэктомией в сравнении с группой тромболитической терапии были значительно более высокие показатели реканализации за более короткое время [32]. В другом встреченном нами исследовании, проведенном на базе Jeffersonhospital [31], производилось сравнение стентового (Solitaire и Trevo) и нестентового (Merci и Penumbra) оборудования для механического тромболизиса. Исследование проводилось в период с 2008 по 2014 год, участвовало 166 пациентов. По итогам исследования стентовое оборудование для механической тромбэктомии характеризовалось значительно более высокими показателями реканализации в сравнении с нестентовым при применении в острый период ишемического инсульта, данный факт был подтвержден клиническими и лабораторными исследованиями [34]. Есть подтверждение клинической эффективности, с использованием тромбаспиратора без применения внутривенного тромболизиса и других эндоваскулярных методов, ADAPT [36] - пациенты, включенные в исследование, были поделены на две группы: 1 - исход с успешной реканализацией, 2 - отрицательная динамика. В группе успешной тромбэктомии количество пациентов превалировало, но необходимо отметить, что в данной группе преобладало число лиц моложе 74,1 года (66,5 против 74,1 года, $p=0.025$), помимо этого, у пациентов группы 2 в анамнезе имелись такие патологические состояния, как фибрилляция предсердий и аритмии (62,5% против 45,5%, $p=0,168$). Итогом данного исследования стали выводы о большей эффективности тромбэктомии с применением ADAPT у лиц более молодого возраста, отсутствие сопутствующей патологии, а также [33]. Итак, в сравнении с другими методами реперфузии механический тромболизис характеризуется некоторым превосходством [30]. Это говорит о перспективности данного метода. Довольно интересным представляется проведение в острейший период инсульта транскраниального сонотромболизиса - ультразвук улучшает доставку и проникающую способность рекомбинантного активатора плазминогена к тромбу, в настоящий момент исследования данной методики продолжаются [29].

Несмотря на то что все вышеуказанные техники реканализации в сравнении проявляют различную клиническую эффективность, каждый имеет свои достоинства и недостатки. Главное достоинство внутривенного тромболизиса - это то, что он представляет собой неинвазивное вмешательство, а недостаток - это отсутствие полноценного контроля введения фибринолитика и более высокие дозы в сравнении с селективным тромболизисом, в связи с чем повышается риск геморрагических осложнений. Недостатком селективного тромболизиса и тромбэктомии является инвазивность обеих манипуляций, а также то, что проведение процедуры под рентген-контролем влечет за собой дополнительную

радиационную нагрузку на организм как пациента, так и медицинского персонала. Также в качестве недостатков вышеуказанных методов можно отметить значительно большие материальные затраты.

Список литературы

1. Абдурахманова Р.Ф. Первичная профилактика церебрального инсульта / Р.Ф. Абдурахманова, Х.Н. Иззатов, Г.Р. Хадибаева и др. // Вестник последиplomного образования в сфере здравоохранения. - 2015. - № 1. - С. 78-85.
2. Анисимов К.В. Особенности реперфузионной терапии при вертебро-базилярном ишемическом инсульте / К.В. Анисимов, А.П. Толмачев, Н.А. Шамалов // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. - 2015. - № 3 (7). - С. 70-74.
3. Бова А.А. Ишемический инсульт: стратегия ведения пациентов (соответствие рекомендаций и их реального клинического применения) / А.А. Бова, М.В. Силиванович // Военная медицина. - 2015. - № 4 (15). - С. 30-35.
4. Верзакова И.В. Современные методы нейровизуализации в диагностике острого ишемического инсульта / И.В. Верзакова, Л.Б. Новикова, Э.И. Сайфуллина // Медицинская визуализация. - 2007. - № 1. - С. 104-111.
5. Головина Н.П. Церебральный инсульт: новый взгляд на проблему / Н.П. Головина, Ю.В. Лавров, В.А. Куташов и др. // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2015. - № 5 (18). - С. 56-62.
6. Гусев Е.И. Ишемический инсульт. Современное состояние проблемы / Е.И. Гусев, М.Ю. Мартынов, П.Р. Камчатнов // Доктор.ру. - 2013. - № 5 (83). - С. 7-8.
7. Душкина Н.А. Инсульт как медико-социальная проблема // Молодежь и научно-технический прогресс : междунар. научно-практич. конф. - Старый Оскол : Ассистент плюс, 2015. - С. 297-298.
8. Евсевьева М.Е., Мартынов М.Ю., Курбанмагомедова А.А., Ростовцева М.В., Ерёмин М.В., Можейко Р.А. Церебральный инсульт в трудоспособном возрасте: оценка профиля факторов риска и фоновых состояний // Современные проблемы науки и образования. - 2015. - № 6. - URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=24023>.
9. Ершов В.И. Осложненный инсульт: течение и прогноз / В.И. Ершов, Е.Ю. Сафронов, А.Н. Чирков // Оренбургский мед. вест. - 2016. - Т. 4. - № 1 (13). - С. 14-17.
10. Исакова Е.В. Состояние микроциркуляторного русла у больных, перенесших ишемический инсульт / Е.В. Исакова, А.А. Рябцева, С.В. Котов // Русский мед. журн. - 2015. - Т. 23. - № 15. - С. 680-682.

11. Кадырова И.А. Систематический обзор методов прогнозирования исхода мозгового инсульта / И.А. Кадырова, Ф.А. Миндубаева, А.М. Гржибовский // Экология человека. - 2015. - № 10. - С. 55-64.
12. Кислицын Ю.В. Сравнительная характеристика качества жизни больных, перенесших атеротромботический инсульт в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах / Ю.В. Кислицын, И.Ю. Конопаткина // Пермский мед. жур. - 2016. - № 2 (33). - С. 30-33.
13. Кожина А.В. Фармакотерапия больных, перенесших ишемический инсульт, в период реабилитации / А.В. Кожина, О.С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. - 2015. - № 1. - С. 4-11.
14. Константинова Е.В. Современные возможности реперфузионной терапии инфаркта миокарда и ишемического инсульта / Е.В. Константинова, Н.А. Шостак, М.Ю. Гиляров // Клиницист. - 2015. - № 1. - С. 5-6.
15. Куташов В.А. Системный тромболизис как основной метод в лечении ишемического инсульта / В.А. Куташов, И.Э. Сазонов, А.А. Кудринов и др. // Прикладные информационные аспекты медицины. - 2015. - № 2 (18). - С. 68-72.
16. Максименко А.В. Тромболизис активаторами плазминогена: применение и исследование сериновых протеиназ, перспективы и реалии // Биомедицинская химия. - 2014. - № 6 (60). - С. 677-682.
17. Максименя Г.Г. Клинико-фармакологическая характеристика препаратов для проведения тромболизиса / Г.Г. Максименя, А.Д. Карман // Военная медицина. - 2015. - № 2. - С. 114-121.
18. Полуэктов М.Г. Дополнительные возможности восстановления больных, перенесших ишемический инсульт / М.Г. Полуэктов, С.Л. Центерадзе // Эффективная фармакотерапия. - 2015. - № 13. - С. 20-26.
19. Редько А.Н., Завьялова В.В. Региональные тенденции и особенности смертности от острых нарушений мозгового населения (на примере Краснодарского края) // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 3. – URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=24769>.
20. Редько А.Н. Современные проблемы организации и оценка качества оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения в условиях первичного сосудистого отделения / А.Н. Редько, В.В. Завьялова, И.В. Хохлова и др. // Медицинский вестник Северного Кавказа. - 2015. - Т. 10. - № 3. - С. 259-262.
21. Редько А.Н. Комплексная оценка тенденций первичной инвалидности вследствие цереброваскулярных болезней в Краснодарском крае / А.Н. Редько, Ю.И. Захарченко, В.В.

Завьялова // Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. - 2015. - № 2. - С. 53-59.

22. Савелло А.В. Клинические рекомендации: внутрисосудистое лечение ишемического инсульта в острейшем периоде / А.В. Савелло, И.А. Вознюк, Д.В. Свистов // Пленум Правления Ассоциации нейрохирургов России. - 2015. - С. 35.

23. Сидоренко И.А. Интенсивная терапия и реанимация больных с ОНМК / И.А. Сидоренко, А.И. Виноградов // Научный альманах. - 2015. - № 8 (10). - С. 986-988.

24. Трофименко А.И. Динамика цитокинового статуса и уровня β -эндорфина у больных с ишемическим инсультом при применении ТЭС-терапии / А.И. Трофименко, Ф.А. Нехай, А.Х. Каде и др. // Кубанский науч. мед. вест. - 2015. - № 6 (155). - С. 147-150.

25. Цукурова Л.А. Улучшение целевых показателей заболеваемости, смертности и летальности от инсультов в Краснодарском крае / Л.А. Цукурова, Н.В. Есипенко // Русский мед. жур. - 2012. - № 10. - С. 534-535.

26. Цукурова Л.А. Успешное проведение экстренных оперативных вмешательств на брахиоцефальных артериях у двух пациентов в острейшем периоде ишемического инсульта / Л.А. Цукурова, Л.В. Тимченко, Е.Н. Головки и др. // Нейрохирургия. - 2013. - № 4. - С. 70-72.

27. Щеглов Д.В. Эволюция инвазивных и неинвазивных вмешательств при острой церебральной ишемии / Д.В. Щеглов, С.В. Конотопчик, С.В. Чебанюк и др. // Эндоваскулярная нейрорентгенохирургия. - 2015. - № 2 (12). - С. 74-82.

28. Anderson C.S. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke / C.S. Anderson, T. Robinson, T.I. Lindley et al. // The new England J. of Medicine. - 2016. - Vol. 37. - P. 2313-2323.

29. Asadi H. Changing Management of Acute Ischaemic Stroke: the New Treatments and Emerging Role of Endovascular Therapy / H. Asadi, W.D. Thornton // J. Curr Treat Options Neurol. - 2016. - № 18 (5). - P. 20. doi:10.1007/s11940-016-0403-8.

30. Antonenko K. No space left for intravenous thrombolysis in acute stroke: PROS / K. Antonenko, V. Caso // Internal and Emergency Medicine. - 2016. - P. 1-4.

31. Chatzikonstantinou A. The Impact of Body Mass Index on the Thrombolytic Treatment of Acute Ischemic Stroke / A. Chatzikonstantinou, A.D. Ebert, M.E. Wolf // Cerebrovascular Diseases. - 2016. - Vol. 42. - P. 240-246.

32. Goldshtein J.H. Intra-Arterial Therapy for Acute Stroke and the Effect of Technological Advances on Recanalization: Findings in a Community Hospital / J.H. Goldshtein, S.A. Denslow, S.J. Goldshtein et al. // North Carolina Medical J. - 2016. - Vol. 77 (2). - P. 79-86.

33. Groot A.E. Association between i.v. thrombolysis volume and door-to-needle times in acute ischemic stroke / A.E. Groot, I.N. Van Schaik, M.C. Visser et al. // *J. of neurology*. - 2016. - Vol. 263. - P. 807-813.
34. Hentshel K.A. Comparison of non-stent retriever and stent retriever for the endovascular treatment of acute ischemic stroke / K.A. Hentshel, B. Daou, N. Chalouhi et al. // *J. of Neurosurg*. - 2016. - Vol. 254. - P. 1-8.
35. Kluft C. Accesing Safety of Thrombolytic Therapy / C. Kluft, J.J. Sidelmann, J.B. Gram // *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. - 2016. - Vol. 29. - P. 239-246.
36. Mascitelli J. Factors associated with succesful revascularization using the aspiration component of ADAPT in the treatment of acute ischemic stroke / J.R. Mascitelli, C.P. Kellner, C.S. Oravec et al. // *J. of Neurolinterventional surg*. - 2016. - Vol. 124. doi:10.1136/neurintsurg-2016-012439.
37. Nam J. Intra-arterial thrombolysis vs. Standard treatment intravenous thrombolysis in adults with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis / J. Nam, H. Jing, D. O'Reilly // *International J. of Stroke*. - 2015. - Vol. 10. - P. 13-22.
38. Lin Q. Increased Risk of Post-Thromolysis Intracranial Hemorrhage in Acute Ischemic Stroke Patients with Leukoaraiosis: A Meta-analysis / Q. Lin, Z. Li, R. Wei et al. // *PLoS ONE*. - 2016. - Vol. 11 (4). - P. 1-12.
39. Wang D.T. Succesful recanalization post endovascular therapy is associated with a decreased risk of intracranial haemorrhage: a retrospective study / D.T. Wang, L. Churilov, R. Dowling et al. // *BMC Neurology*. - 2015. - Vol. 15. - P. 1-4.