

УДК 616.831-005

DOI: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-245-250

Прогнозирование исхода ишемического инсульта при проведении тромболитической терапии

Ю.Д. Минина¹, В.А. Калинин²¹ГБУЗ «Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина» (Самара, Россия)²ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

Аннотация

Ишемический инсульт занимает ведущее место в структуре причин смертности в России. Среди всех методов лечения только системная тромболитическая терапия с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена является высокоэффективным методом лечения.

В статье представлен обзор клинических исследований, посвященных безопасности и эффективности данного вида лечения, а также выявлены прогностически неблагоприятные факторы, влияющие на развитие геморрагической трансформации ишемического инсульта.

Ключевые слова: ишемический инсульт, системная тромболитическая терапия, предикторы, геморрагическая трансформация.

Конфликт интересов: не заявлен.

Для цитирования:

Минина Ю.Д., Калинин В.А. Прогнозирование исхода ишемического инсульта при проведении тромболитической терапии. *Наука и инновации в медицине*. 2020;5(4):245-250. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-245-250

Сведения об авторах

Минина Ю.Д. – врач-невролог. ORCID: 0000-0002-2992-6451

Калинин В.А. – д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии. ORCID: 0000-0003-3233-8324

Автор для переписки

Минина Юлия Дмитриевна

Адрес: Самарская областная клиническая больница им. В.Д. Середавина, ул. Ташкентская, 159, Самара, Россия, 443095.

E-mail: jminina1988@gmail.com

Тел.: +7 (917) 119 55 02.

ЦВЗ – цереброваскулярное заболевание; ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения; РСЦ – региональный сосудистый центр; ПСО – первичное сосудистое отделение; ТЛТ – тромболитическая терапия; ГТ – геморрагическая трансформация; ОШ – отношение шансов, СМА – средняя мозговая артерия.

Рукопись получена: 20.08.2020

Рецензия получена: 30.09.2020

Решение о публикации принято: 01.10.2020

Prediction of ischemic stroke outcome during thrombolytic therapy

Yulia D. Minina¹, Vladimir A. Kalinin²¹Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin (Samara, Russia)²Samara State Medical University (Samara, Russia)

Abstract

The problem of ischemic stroke in the Russian Federation occupies a leading place in the structure of causes of mortality. Among all treatment methods, the systemic thrombolytic therapy with a recombinant tissue plasminogen activator is regarded as the most effective one.

This review focuses on clinical studies of the safety and effectiveness of this type of treatment, as well as on prognostically unfavorable factors inducing the hemorrhagic transformation of ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke, systemic thrombolytic therapy, predictors, hemorrhagic transformation.

Conflict of interest: nothing to disclose.

Citation

Minina YuD, Kalinin VA. Prediction of ischemic stroke outcome during thrombolytic therapy. *Science & Innovations in Medicine*. 2020;5(4):245-250. doi: 10.35693/2500-1388-2020-5-4-245-250

Information about authors

Yulia D. Minina – neurologist. ORCID: 0000-0002-2992-6451

Vladimir A. Kalinin – PhD, Professor of Department of neurology and neurosurgery. ORCID: 0000-0003-3233-8324

Corresponding Author

Yulia D. Minina

Address: Samara Regional Clinical Hospital named after V.D. Seredavin, 159 Tashkentskaya st., Samara, Russia, 443095.

E-mail: jminina1988@gmail.com

Phone: +7 (917) 119 55 02.

Received: 20.08.2020

Revision Received: 30.09.2020

Accepted: 01.10.2020

■ ВВЕДЕНИЕ

Ишемический инсульт, занимая ведущее место в структуре смертности и заболеваемости, относится к наиболее важным медико-социальным проблемам [1]. Точная статистика распространения инсульта в России отсутствует, так как в структуру цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ) помимо острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) включают хронические формы нарушений мозгового кровообращения. Согласно данным Минздрава России, в 2016 году число ЦВЗ составило 950,9 случая на 100 тыс. населения в возрасте старше 18 лет, при этом у четверти был диагностирован ишемический инсульт. В течение последних лет в России выявлено снижение показателя смертности от ЦВЗ с 318,6 до 190,8 случая на 100 тыс. населения [2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, инсульт занимает второе место по смертности среди сердечно-сосудистых заболеваний (39%), при этом доля церебральных инсультов в структуре общей смертности составляет 21,4% [3].

Инсульт является также основной причиной инвалидизации населения. По данным Российского регистра инсульта, 31% пациентов, перенесших инсульт, нуждаются в посторонней помощи, а 20% больных не могут самостоятельно передвигаться [4].

Несмотря на достаточно большое разнообразие методов лечения больных с ОНМК, в соответствии с обновленными в 2018 году Европейскими и Североамериканскими рекомендациями [5] по лечению пациентов с ишемическим инсультом только пять методов имеют высокий уровень и класс доказательной базы (1А). К ним относятся: экстренная госпитализация в специализированное отделение для лечения пациентов с ОНМК в составе региональных сосудистых центров (РСЦ) и первичных сосудистых отделений (ПСО); введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) при проведении системного тромболизиса; прием препаратов ацетилсалициловой кислоты в первые 48 часов от начала заболевания; проведение декомпрессивной гемикраниэктомии с целью лечения отека головного мозга в первые 48 часов от развития симптомов; проведение механической тромбэкстракции в рамках 6-часового терапевтического окна.

Среди вышеперечисленных методов лечения только системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием rt-PA является наиболее эффективным и безопасным методом лечения ишемического инсульта [6–8]. Реперфузионная терапия с использованием rt-PA – метод лечения, направленный на устранение тромба и восстановление кровотока в пораженном сосуде, проводимый в первые 4,5 часа от начала развития заболевания [9]. Единственным фибринолитическим средством, разрешенным в России, является альтеплаза (актилизе), которая вводится в соответствии с инструкцией: 0,9 мг/кг массы тела, максимальная доза составляет 90 мг (10% вводится болюсно, 90% – в течение 1 часа).

■ ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность и безопасность тромболитической терапии с использованием rt-PA изучались во многих

крупных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследованиях.

Первым крупным исследованием, в котором изучались эффективность и безопасность системной ТЛТ, было исследование NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke), включившее 624 пациента в возрасте до 80 лет, которым rt-PA был введен в первые 3 часа от момента развития симптомов заболевания. Исследование включало 2 этапа: на первом этапе первичной конечной точкой был полный регресс неврологической симптоматики или снижение балла по шкале NIHSS не менее чем на 4 балла, в течение первых 24 часов; на втором этапе первичной конечной точкой явился частичный или полный регресс неврологической симптоматики спустя 3 месяца. На первом этапе была достигнута первичная конечная точка у 31% пациентов в основной группе и у 20% пациентов в группе контроля, на втором этапе – у 50% и 38% пациентов соответственно. Хотя частота развития симптомного внутримозгового кровоизлияния была выше в основной группе по сравнению с контрольной (6,4 против 0,6%), достоверных различий по уровню летальных исходов выявлено не было (17% и 20% через 3 месяца; 24% и 28% через год в группе rt-PA и контрольной группе соответственно). Хороший функциональный исход, проявляющийся минимальной неврологической симптоматикой, был на 30% выше в основной группе по сравнению с группой контроля [10].

Проведенные в последующие годы исследования ECASS I (European Cooperative Stroke Study) и ECASS II включили 1420 пациентов в возрасте до 80 лет, которым rt-PA вводился в разных дозах (ECASS I – 1,1 мг/кг, ECASS II – 0,9 мг/кг) в первые 6 часов от момента развития симптомов. Полученные в исследовании ECASS I данные выявили достоверное снижение суммарной частоты летальных исходов и инвалидизации в группе пациентов, получавших rt-PA, в сравнении с группой плацебо через 3 месяца (59,1% пациентов в группе rt-PA и 70,8% в группе плацебо, $p=0,035$). Однако такой показатель, как 30-дневная летальность, в обеих группах был сопоставим, а частота развития геморрагической трансформации (ГТ) оказалась в 3 раза выше в группе пациентов, получавших rt-PA. Анализ исследования ECASS II продемонстрировал, что вероятность функциональной независимости в группе пациентов, получавших тромболитическую терапию, была выше, чем в группе контроля (54,3% в группе rt-PA в сравнении с 46,0% в группе плацебо, $p=0,024$), однако частота ГТ в группе rt-PA была выше (8,8% в основной группе и 3,4% в контрольной группе). Таким образом, в отношении безопасности применения rt-PA результаты исследований ECASS I и ECASS II были сопоставимы с данными, полученными в исследовании NINDS, но в отношении эффективности достоверных различий между основной и контрольной группами выявлено не было [11, 12].

В исследовании Atlantis (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) приняло участие более 750 пациентов в возрасте до 80 лет, которым rt-PA был введен в дозе 0,9 мг/кг в период до 5 часов от момента развития симптомов. У

34% пациентов в группе получавших rt-PA и у 32% в группе контроля на 90-е сутки оценка по шкале NIHSS составила менее 1 балла, показатели смертности были выше в основной группе и составили 11,0% по сравнению с 6,9% контрольной группы ($p=0,09$). Частота симптомных ГТ в группе пациентов, получавших ТЛТ, была выше и составила 7% в сравнении с 1,1% пациентов контрольной группы. Данные анализа этого исследования установили, что вероятность положительного эффекта от применения rt-PA в период от трех до пяти часов не отличалась от группы контроля, в отличие от тех пациентов, которым тромболитический был проведен в течение первых трех часов от начала заболевания [13].

Метаанализ всех исследований (NINDS A и B, ECASS I и II, ATLANTIS A и B) показал, что в отношении безопасности введение rt-PA в период трехчасового терапевтического окна не приводило к увеличению летальных исходов, несмотря на то что повышалось количество внутричерепных кровоизлияний по сравнению с группой контроля. Применение тромболитической терапии в течение первых 3 часов от начала заболевания снижало риск летального исхода или зависимость от окружающих по сравнению с группой контроля. При этом вероятность благоприятного исхода была выше в тех случаях, где тромболитическая терапия проводилась раньше. Данный метаанализ установил, что введение rt-PA в период от 4,5 до 6 часов было неэффективным, однако вероятность благоприятного исхода сохранялась при проведении ТЛТ через 3–4,5 часа от развития симптомов. Результаты данного метаанализа явились предпосылкой для проведения исследования ECASS III, в котором изучалось применение rt-PA в период 4,5-часового терапевтического окна [14].

В исследовании ECASS III принял участие 821 пациент в возрасте до 80 лет, которым rt-PA вводился в период 4,5-часового терапевтического окна. Положительный эффект от тромболитической терапии был достигнут у 52,4% пациентов и у 45,2% пациентов из контрольной группы ($p=0,04$). В отношении летальных исходов различий между группами выявлено не было (7,7% у пациентов, получавших rt-PA, и 8,4% в группе плацебо, $p=0,04$), несмотря на то что внутричерепные кровоизлияния чаще развивались у пациентов, получавших rt-PA (2,4% в основной группе и 0,2% в группе плацебо, $p=0,68$) [15]. Таким образом, данное исследование продемонстрировало эффективность тромболитической терапии в рамках 4,5-часового терапевтического окна.

Результаты исследования ECASS III послужили поводом для пересмотра Европейских и Американских рекомендаций по лечению ишемического инсульта и увеличения терапевтического окна до 4,5 часа [9, 16]. В нашей стране изменения относительно увеличения терапевтического окна до 4,5 часа были внесены 25 мая 2011 года.

В 2005 году началось клиническое исследование EPITHET (Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial), основная цель которого состояла в установлении влияния rt-PA на частоту реперфузии и увеличение

объема инфаркта мозга у пациентов, имеющих диффузионно-реперфузионную разницу. В исследовании принял участие 101 пациент. Пациентам проводилась системная тромболитическая терапия в период до 6 часов от развития симптомов заболевания. Через 3–5 дней пациентам проводилась МРТ головного мозга в режиме DWI, на 90-е сутки после тромболитического выполнялась МРТ в режиме T2. Анализ данного исследования показал, что применение rt-PA у пациентов, имевших диффузионно-реперфузионную разницу, достоверно увеличивало частоту реперфузии, однако недостоверно снижало частоту увеличения размеров инфаркта мозга [17].

Международное исследование IST III (International Stroke Trial) – наиболее крупное из исследований с применением rt-PA, включившее более 3000 пациентов с ишемическим инсультом, которым проводилась системная тромболитическая терапия в первые 6 часов от развития симптомов. Результаты данного исследования были признаны нейтральными, так как не была достигнута первичная конечная точка в виде хорошего восстановления нарушенных функций по Оксфордской шкале [18].

Таким образом, последний метаанализ, включивший данные 9 рандомизированных исследований с применением rt-PA [19] и персонифицированный анализ [20] данных этих исследований, включивший порядка 6 тыс. пациентов, установил связь более раннего начала проведения ТЛТ с лучшими функциональными исходами.

В 2001 году был создан международный регистр применения rt-PA SITS-MOST. В 2010 году были опубликованы обобщенные данные из регистра, включившие 23 942 пациента, из которых 21 566 пациентам была проведена системная ТЛТ в первые 3 часа от развития симптомов, и 2 376 пациентов, которым rt-PA вводился в течение 3–4,5 часа от развития симптомов.

В группе пациентов, получавших тромболитический в первые 3–4,5 часа, частота симптомных и фатальных геморрагических осложнений в течение 90 дней наблюдения составила 12% в отличие от пациентов, которым rt-PA был введен в течение 3 часов и у которых частота таких осложнений составила 2%. При этом уровень функциональной независимости существенно не различался и составил 57% для пациентов, которым rt-PA был введен в первые 3 часа, и 60% у пациентов с интервалом проведения ТЛТ 3–4,5 часа [21].

Наиболее серьезным осложнением при проведении ТЛТ является ГТ инфаркта мозга. Выделяют следующие типы ГТ, описанные в исследовании NINDS: паренхиматозная гематома – это гомогенное гиперденсивное образование с четкими контурами с наличием или без масс-эффекта, и геморрагический инфаркт – это зона гиподенсивности с гиперденсивными точечными включениями с нечеткими контурами в пределах зоны ишемии [22]. По сравнению с паренхиматозными гематомами геморрагические инфаркты встречаются в 3 раза чаще [23].

Исследовательская группа ECASS предложила следующую классификацию ГТ [24]: 1) геморрагические

инфаркты 1-го типа – небольшие петехиальные кровоизлияния по периметру зоны ишемии; 2) геморрагические инфаркты 2-го типа – сливные петехиальные кровоизлияния внутри зоны ишемии; 3) паренхиматозные гематомы 1-го типа – гематомы с небольшим масс-эффектом, занимающие не больше 30% объема очага ишемии; 4) паренхиматозные гематомы 2-го типа – гематомы, занимающие больше 30% объема ишемического очага со значительным масс-эффектом; 5) кровоизлияния на удалении очага ишемического повреждения.

В соответствии с критериями исследования ECASS III было предложено разделять ГТ на симптомную и асимптомную. Симптомной является ГТ, которая приводит к увеличению балла по шкале NINSS на 4 и более от исходного или наименьшего уровня в первые 7 дней, либо любое кровоизлияние, закончившееся летальным исходом. Асимптомная ГТ выявляется при проведении нейровизуализации и часто приводит к улучшению состояния, что является доказательством реперфузии.

В исследовании С.А. Molina [25], включившем 32 пациента, неврологическое улучшение чаще ($p < 0,001$) развивалось у больных с геморрагическим инфарктом 1-го и 2-го типов (88%) по сравнению с теми пациентами, у которых ГТ не было (39%), а балл по шкале Рэнкин к концу третьего месяца был значительно ниже в группе пациентов, имевших геморрагический инфаркт 1-го и 2-го типов, в отличие от пациентов, у которых сформировалась паренхиматозная гематома ($1,9 \pm 1,1$ против $4,6 \pm 1,2$; $p < 0,001$), а также теми пациентами, у которых ГТ не отмечалось ($1,9 \pm 1,1$ против $3,5 \pm 2,0$; $p = 0,009$).

По данным рандомизированных клинических исследований и проспективных регистров инсульта, частота симптомных ГТ составляет от 2% до 7%, при этом большинство ГТ возникает в течение первых 18–24 часов от начала инсульта [26].

■ УСЛОВИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ СИСТЕМНОЙ ТРОМБОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Важным условием эффективности и безопасности системной тромболитической терапии является тщательное соблюдение протокола ее проведения. Как и в отношении любого специфичного метода лечения, при проведении реперфузионной терапии возможно выделение прогностически благоприятных факторов и предикторов неэффективности лечения. Выделяют следующие основные факторы эффективности внутривенного введения rt-PA.

Фактор времени. Более раннее проведение системного тромболитического сопряжено с его большей безопасностью и эффективностью. При объединенном анализе исследований ATLANTIS, NINDS, ECASS I и II, включившем 2775 пациентов, было доказано, что отношение шансов (ОШ) благоприятного исхода в первые 1,5 часа заболевания составило 2,81, в тех же случаях, когда rt-PA вводился в период от 90 до 180 минут, ОШ составило 1,55. При дальнейшем увеличении времени от начала заболевания до введения тромболитика вероятность

благоприятного исхода снижалась, при этом частота ГТ увеличивалась [14]. Таким образом, фактор времени является одним из важнейших факторов, влияющих на исход заболевания, поэтому в рекомендациях по лечению пациентов с ишемическим инсультом особое внимание уделено важности сокращения всех задержек начала тромболитической терапии [3].

Ранние признаки ишемии на компьютерной томографии головного мозга. Для оценки объема ишемического повреждения головного мозга необходимо использование шкалы ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score), которая отражает такие ранние признаки ишемии мозга, как гиподенсивные изменения вещества головного мозга, утрата контраста между серым и белым веществом, а также признаки набухания вещества мозга [27]. Данная шкала применяется у пациентов с ишемическим инсультом в бассейне средней мозговой артерии (СМА), при этом территория кровоснабжения СМА разделена на 10 участков. За каждый участок, включающий признаки ишемического повреждения, вычитается один балл, поэтому при отсутствии изменений балл по шкале ASPECTS составляет 10, и наоборот, диффузное повреждение всего бассейна СМА имеет значение 0 баллов. Было установлено, что значение по шкале ASPECTS < 7 сопряжено с высоким риском симптомных внутричерепных кровоизлияний [28].

Возраст. Системный тромболитический эффективнее у пациентов моложе 75 лет, однако этот фактор не ограничивает проведение лечения в более старших возрастных группах [15, 18, 19]. Результаты исследований, в которых приняли участие пациенты старше 80 лет, показали, что проведение тромболитической терапии у лиц старше 80 лет не ассоциировано с увеличением геморрагической трансформации очага инсульта, а также не приводит к увеличению смертности [29].

Проведение системного тромболитического у пациентов моложе 45 лет сопряжено с более благоприятным функциональным исходом заболевания, которое подтверждено в ряде крупных исследований [30]. Результаты исследования J. Putaala [31] выявили улучшение функционального восстановления у пациентов моложе 45 лет (40% в сравнении с 22% у пациентов старше 45 лет).

Хотя результаты вышеперечисленных исследований показали, что проведение реперфузионной терапии эффективно и безопасно у пациентов всех возрастных групп, с увеличением возраста наблюдается более частое развитие осложнений и рост смертности.

Выраженность очаговой неврологической симптоматики. Эффективность тромболитической терапии зависит от тяжести неврологической симптоматики, оцененной по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale). Вероятность лучшего функционального восстановления выше у пациентов со значением по шкале NIHSS менее 10 баллов, однако более выраженная симптоматика не исключает проведения ТЛТ, хотя она и сопряжена с большей частотой геморрагических осложнений [19].

Степень выраженности лейкоареоза. В исследовании Т. Neumann-Haefelin проводилась оценка влияния

степени лейкоареоза на частоту развития геморрагических осложнений, а именно симптомных геморрагических трансформаций [32]. В исследовании было продемонстрировано, что более высокий балл по шкале лейкоареоза Fazekas, равный 2 или 3, сопряжен с более частым развитием симптомных внутричерепных кровоизлияний (10,5% в сравнении с 3,8% у пациентов с более низким баллом по шкале Fazekas).

Уровень гликемии крови. Эффективность системного тромболитического лечения зависит от уровня глюкозы крови. Гипергликемия свыше 22,2 ммоль/л является противопоказанием для проведения системной ТЛТ [7]. Метаанализ 55 клинических исследований установил связь между высоким уровнем глюкозы и частотой развития симптомных внутричерепных кровоизлияний [33]. Гипергликемия свыше 16,7 ммоль/л ассоциирована с большим числом симптомных геморрагических трансформаций [34].

■ ВЫВОДЫ

Несмотря на то что тромболитическое лечение проводится строго в рамках существующего протокола, у пациентов, получающих данный вид лечения, высока вероятность развития осложнений, в первую очередь симптомных геморрагических трансформаций, которые ухудшают функциональное состояние или приводят к летальному исходу.

При этом связь ГТ с неврологическим ухудшением не всегда очевидна, поскольку ухудшение состояния может произойти по причине, не имеющей отношения к ГТ. В связи с этим с целью адекватной оценки состояния больного необходимо указывать причинно-следственную связь развития ГТ с ухудшением состояния.

Проведенный нами анализ клинических исследований установил, что развитие ГТ после ТЛТ ассоциировано с такими факторами, как: гипергликемия, лейкоареоз, степень выраженности ишемических изменений по шкале ASPECTS, тяжесть неврологической симптоматики, поздние сроки проведения реперфузионной терапии. При этом возраст пациентов старше 80 лет не ассоциирован с увеличением частоты ГТ, хотя проведение системной тромболитической терапии у пациентов моложе 75 лет сопряжено с более хорошим функциональным восстановлением.

Для достижения более высоких показателей эффективности и безопасности при проведении реперфузионной терапии у пациентов с ишемическим инсультом показан дифференцированный подход, включающий выявление прогностически неблагоприятных предикторов, влияющих на исход инсульта. ■

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2014. Geneva; 2014. URL: <http://www.who.int/nmh/publications/ncd-status-report-2014/en>
2. Piradov MA, Maksimova MYu, Tanashyan MM. Stroke: step-by-step instruction. М.: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.). [Пирадов М.А., Максимова М.Ю., Танашиян М.М. Инсульт: пошаговая инструкция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019]. ISBN 978-5-9704-4910-3
3. Alferova VV, Belkin AA, Voznyuk IA, et al. Clinical guidelines for management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. Moscow, 2017. (In Russ.). [Алферова В.В., Белкин А.А., Вознюк И.А. и др. Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками М., 2017].
4. Collection of guidelines edited by Skvortsova. Reduction the rate of morbidity, disability and mortality associated with stroke in Russian Federation. Moscow, 2008. (In Russ.). [Снижение заболеваемости, смертности и инвалидности от инсультов в Российской Федерации. М., 2008].
5. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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*. 2018;49:46–110. doi: 10.1161/STR.000000000000158 PMID: 29367334
6. Yuchino K, Peri D, Grotto D. Acute stroke. М.: GEOTAR-Media, 2009. (In Russ.). [Ючино К., Пери Д., Грота Д. Острый инсульт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009].
7. Adams HP, del Zoppo GJr, Alberts MJ, et al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association. American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke*. 2007;38:1655–711. PMID: 17431204 doi:10.1161/STROKEAHA.107.181486
8. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25:457–507.
9. Jauch EC, Saver JL, Adams HPJr, 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. *Stroke*. 2013;44(3):870–947.
10. Caplan LR. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1999;341(16):1240–1241.
11. 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):1017–1025.
12. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised doubleblind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*. 1998;352(9136):1245–1251.
13. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS Study: a randomized controlled trial. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*. 1999;282(21):2019–2026.
14. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet*. 2004;363(9411):768–774.
15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–1329.
16. Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. European Stroke Organisation, 2008. www.eso-stroke.org
17. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. EPITHET investigators. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomized trial. *Lancet Neurol*. 2008 Apr;7(4):299–309. doi: 10.1016/S1474-4422(08)70044-9

18. 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.org/10.1016/S0140-6736(12)60768-5
19. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384:1929–1235. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5 PMID: 25106063
20. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke*. 2016;47:2373–2379. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.013644 PMID: 27507856
21. Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. SITS investigators. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3–4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR. *Lancet Neurol*. 2010 Sep;9(9):866–74. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70165-4 PMID: 20667790
22. Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA Stroke Trial. *Stroke*. 1997;28:2119–25. doi.org/10.1161/01.STR.28.11.2119
23. Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study. *Stroke*. 2008;39:2249–2256. doi: 10.1161/STROKEAHA.107.510321 PMID: 18535273
24. Fiorelly M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort. *Stroke*. 1999;30(11):2280–2284.
25. 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.org/10.1161/01.STR.0000016323.13456.E5
26. Jaillard A, Cornu C, Durieux A, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study. MAST-E Group. *Stroke*. 1999;30:1326–1332. doi: 10.1161/01.STR.30.7.1326 PMID: 10390303
27. 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.org/10.1016/S0140-6736(00)02237-6
28. 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 Programme Early CT Score in ECASS II. *Stroke*. 2006;37: 973–8. doi.org/10.1161/01STR.000206215.62441.56
29. 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.org/10.1093/ageing/af1104
30. Anzini A, Niaz A, Durastanti L, et al. Thrombolysis in young patients: the SITSMOST data. *Cerebrovasc Dis*. 2008;25(2):3.
31. Putaala J, Metso TM, Metso AJ, et al. Thrombolysis in young adults with ischemic stroke. *Stroke*. 2009;40:2085–91. doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.541185
32. Neumann-Haefelin T, Hoelig 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.org/10.1161/01.STR.0000239321.53203.ea
33. Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies. *Stroke*. 2012;43(11):2904–9. PMID: 22996959 doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.665331
34. Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, et al. Serum glucose level, and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke*. 1999;30(1):34–39. PMID: 9880385 doi.org/10.1161/01.STR.30.1.34