

## РЕПЕРFUЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

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

НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

*Представлен обзор многочисленных исследований новых технологий реперфузионной терапии в первые часы ишемического инсульта, которые активно внедряются в нашей стране, качественно изменяя подходы к ведению больных и достоверно улучшая исходы заболевания, обуславливая снижение летальности и увеличение числа лиц с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, тромболитическая терапия, рекомбинантный тканевой активатор плазминогена, десмотеплаза

*The article presents the review of numerous studies of new technologies of reperfusion therapy in the early hours of ischemic stroke, which are being actively implemented in our country, qualitatively change the approach to the management of patients and significantly improve patient outcomes, causing reduction in mortality and an increase in the number of patients with good restoration of neurological function.*

**Key words:** ischemic stroke, thrombolysis, recombinant tissue plasminogen activator, desmoteplase

Церебральный инсульт является проблемой чрезвычайной медицинской и социальной значимости вследствие высоких показателей частоты его развития, смертности и инвалидизации. Современные технологии лечения ишемического инсульта (ИИ) включают применение высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания, направленных на восстановление кровотока в пораженном сосуде, что позволяет предотвращать развитие необратимого повреждения вещества головного мозга либо уменьшать его объем, т. е. минимизировать степень выраженности остаточного неврологического дефицита. Системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) — наиболее эффективный и безопасный метод реперфузионной терапии при ИИ в первые 4,5 часа от начала развития симптоматики в соответствии с рекомендациями ESO (European Stroke Organisation, класс доказательности 1, уровень А) и ASA (American Heart Association, класс доказательности 1, уровень В) [1, 2].

Эффективность и безопасность системного тромболитизиса при ИИ при помощи rt-PA изучались в ряде крупных рандомизированных плацебо-контролируемых клинических испытаний. Среди них исследование NINDS (National Institute of Neurological

Disorders and Stroke) было первым, доказавшим безопасность и эффективность системной тромболитической терапии (ТЛТ) при помощи rt-PA в первые 3 часа от начала развития заболевания. Вероятность отсутствия нарушений дееспособности или сохранения минимальных расстройств спустя 3 месяца после инсульта была минимум на 30 % больше для пациентов, получавших rt-PA, чем для больных, получавших плацебо. Несмотря на увеличение частоты симптомной геморрагической трансформации у пациентов, получавших rt-PA, по сравнению с больными, получавшими плацебо (6,4 против 0,6 %;  $p = 0,001$ ), достоверных различий уровней летальности выявлено не было (17 % при использовании rt-PA и 21 % — плацебо;  $p = 0,3$ ) [3]. Результаты данного исследования позволили FDA (Food and Drug Administration) одобрить системную ТЛТ с помощью rt-PA в качестве метода лечения ИИ.

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях ECASS I (European Cooperative Stroke Study) и ECASS II [4, 5] оценивалась 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 часов от начала развития ИИ. Результаты ECASS I и ECASS II, касающиеся безопасности применения rt-PA, были сопоставимы с таковыми, полученными в исследовании NINDS (National Institute of Neurological

Disorders and Stroke), однако в отношении эффективности не было выявлено достоверных различий между основной группой и группой плацебо. На основании данных исследования ECASS I [4] было высказано предположение, будто применение rt-PA в дозах, превышающих 0,9 мг/кг массы тела, может приводить к увеличению частоты развития внутримозговых кровоизлияний и как следствие — к более высокой летальности. Две части исследования ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke), А и В, проведены с целью оценки безопасности и эффективности применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в сроки до 5 часов от начала развития заболевания. При этом не было выявлено существенного положительного эффекта rt-PA по сравнению с плацебо; терапию начинали через 3–5 часов от начала развития заболевания [6]. В подгруппах пациентов, которые получали rt-PA или плацебо в течение 3 часов от начала развития инсульта, применение rt-PA сопровождалось большей вероятностью развития благоприятного исхода через 90 дней ( $p = 0,01$ ).

Мета-анализ исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS А и В [7] показал, что применение rt-PA пациентами с ИИ в интервале до 3 часов от начала заболевания приводит к снижению вероятности развития летального исхода или зависимости от окружающих факторов к концу 90-х суток.

Шанс остаться независимым в повседневной жизни после применения rt-PA в означенные сроки ( $\leq 3$  часов от начала заболевания) повышается на 50 % (по сравнению с плацебо). Было также показано, что применение rt-PA больными ИИ в рамках 3-часового терапевтического окна не сопровождается повышением частоты смертельных исходов, несмотря на увеличение частоты развития внутричерепных кровоизлияний (по сравнению с плацебо). Объединенный анализ продемонстрировал, 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 часов 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 6,0 часов) – тромболитис был неэффективен (ОШ = 1,04; 95 % ДИ – 0,84–1,29). Данное теоретическое обоснование эффективности системной ТЛТ в первые 4,5 часа явилось предпосылкой проведения следующего ECASS III, завершено в 2008 г. [7].

Как показали результаты данного исследования, применение rt-PA в сроки до 4,5 часов от начала заболевания увеличивает число пациентов с благоприятными функциональными исходами по сравнению с плацебо (52,4 против 45,2 %; ОШ = 1,34; 95 % ДИ – 1,0–1,65;  $p < 0,05$ ) [8]. Частота развития внутричерепных кровоизлияний была значительно выше среди лиц, получавших rt-PA, по сравнению с таковыми, получавшими плацебо (27,0 против 17,6 %;  $p = 0,001$ ); частота развития симптомных внутричерепных кровоизлияний также была выше у пациентов, получавших rt-PA, по сравнению с плацебо (2,4 против 0,2 %;  $p = 0,008$ ). По частоте развития летальных исходов различий между группами rt-PA и плацебо выявлено не было (7,7 против 8,4 %;  $p = 0,68$ ).

В 2012 г. было завершено исследование IST-3 (International stroke trial-3), являющееся в настоящее время наиболее крупным среди исследований ТЛТ при инсульте (включены 3035 человек), в котором системный тром-

болитис проводили в течение первых 6 часов от начала заболевания [9]. Первичная конечная точка исследования (преобладание в основной группе больных со степенью функциональной независимости по Оксфордской шкале 0–2 балла) достигнута не была (37 % в группе rt-PA и 35 % в группе плацебо). Таким образом, эффективность системной ТЛТ в первые 6 часов от начала инсульта подтверждена не была.

В соответствии с результатами исследования ECASS III был осуществлен пересмотр Европейских и Американских рекомендаций по лечению ИИ с увеличением продолжительности терапевтического окна при проведении системного тромболитиса до 4,5 часов [1, 2]. В Российской Федерации (РФ) соответствующие изменения в инструкции к препарату были внесены 25.05.2011, согласно которым выполнение системной ТЛТ стало возможно в первые 4,5 часа от начала развития заболевания.

Исследования (MAST-I, MAST-E, AST), в которых для проведения тромболитиса при инсульте использовалась стрептокиназа, были досрочно остановлены из-за высокой частоты развития симптомных геморрагических трансформаций [10–12].

Изучение другого фибринолитика, полученного из слюны летучих мышей (десмотеплазы), более фибринспецифичного и менее нейротоксичного по сравнению с rt-PA, проводилось в исследованиях DEDAS – Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke [13], DIAS – Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke I [14] и DIAS II [15]. Десмотеплазу вводили в период от 3 до 9 часов от начала заболевания при выявлении области перфузионно-диффузионного несоответствия (DWI-PWI mismatch) на магнитно-резонансной томограмме (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 десмотеплазы (26,7 %). Во второй части исследования использо-

вались 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 десмотеплазу (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 были выявлены среди 22,2 % пациентов, у 13,3 % при применении дозы 62,5 мкг/кг ( $p = 0,757$ ) и у 60,0 % при введении дозы 125 мкг/кг ( $p = 0,0090$ ) больным основной группы. Таким образом, было показано, что применение десмотеплазы во временном промежутке от 3 до 9 часов от начала развития ИИ у пациентов с верифицированным методом МРТ перфузионно-диффузионным несоответствием ассоциируется с большей частотой реканализации и хорошими клиническими исходами заболевания по сравнению с группой плацебо. В исследование DEDAS [13] были включены 37 пациентов, которые получали десмотеплазу в дозе 90 или 125 мкг/кг либо плацебо. Обязательным критерием включения также было наличие на МРТ головного мозга перфузионно-диффузионного несоответствия. Реканализация наблюдалась у 37,5 % пациентов, получавших плацебо, у 18,2 % больных, получивших десмотеплазу в дозе 90 мкг/кг, и у 53,3 % пациентов, получивших данный препарат в дозе 125 мкг/кг.

Однако при дальнейшем исследовании десмотеплазы в рамках рандомизированного плацебо-контролируемого испытания DIAS II [15] безопасность и эффективность данного фибринолитика не были подтверждены. В исследование были включены 186 пациентов с ИИ в пределах 9 часов от начала развития симптоматики. Больные, включенные в исследование, были рандомизированы в три группы и получали десмотеплазу в дозе либо 95 мкг/кг (57 человек), либо 125 мкг/кг (66 лиц) или плацебо (63 больных). Благоприятные клинические исходы заболевания к 90-му дню в группах больных, получавших десмотеплазу в дозах 95 и 125 мкг/кг, наблюдались у 47 % (27) и 36 %

(24) пациентов соответственно. В группе плацебо благоприятные клинические исходы к 90-му дню заболевания выявлены у 46 % (29) пациентов. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний при использовании десмогеплазы в дозах 95 и 125 мг/кг составила 3,5 и 4,5 % соответственно. В группе плацебо данное осложнение ни у одного пациента не наблюдалось.

Таким образом, в настоящее время rt-PA является единственным препаратом с доказанными безопасностью и эффективностью при ИИ.

Наиболее радикальным подходом к лечению острого ИИ являются методы тромбоэмболэктомии и селективного внутриартериального тромболитика. Данные 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 тромболитик является методом выбора в тех случаях, когда фибринолитическая терапия может быть начата в период от 4,5 до 6,0 часов от начала заболевания при каротидном ИИ и до 8–12 часов при окклюзии основной артерии, а также в ситуациях, когда системный тромболитик оказывается неэффективным (не наблюдается клинического улучшения к концу его проведения).

Внутриартериальное введение rt-PA и других фибринолитиков изучалось в ряде исследований, таких как PROACT [17], EMS [18], IMS [19], IMS II [20].

Первым исследованием, доказавшим эффективность и безопасность внутриартериальной ТЛТ при ИИ, было двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование PROACT – Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke [17], в котором активатор плазминогена (рекомбинантная проурокиназа, r-pro-UK) вводился внутриартериально пациентам с ИИ в первые 6 часов от начала развития заболевания. В исследование были включены 40 больных ИИ с ангиографически подтвержденной окклюзией проксимального сегмента СМА (M1 или M2 сегмента). Симптомные внутричерепные кровоизлияния в

основной группе зарегистрированы в 15,4 % случаев и в 7,1 % случаев – в группе плацебо. Частичная или полная реканализация в течение 120 минут от начала терапии была достигнута группой лиц, получавших рекомбинантную проурокиназу, в 15 (57,7 %) из 26 случаев, в группе плацебо – только в 2 (14,3 %) из 14. По данным ангиографии, пятью пациентами основной группы была достигнута полная реканализация, в то время как в группе плацебо ее не удалось добиться ни в одном случае. Исследование показало, что частота реканализаций в основной группе была выше, чем в группе плацебо; статистически значимых межгрупповых различий по частоте геморрагических трансформаций, ставших причиной неврологического ухудшения, выявлено не было. На основании этого было констатировано, что внутриартериальное введение рекомбинантной проурокиназы при ИИ в течение 6 часов от начала симптоматики, – эффективный и безопасный метод лечения.

Целью исследования EMS – Emergency Management of Stroke [18], явилось сравнение эффективности комбинированной ТЛТ с внутриартериальной. Была доказана безопасность комбинированной ТЛТ при лечении ИИ. В нерандомизированном исследовании IMS [19], в которое были включены 80 пациентов, оценивалась безопасность и эффективность комбинированной ТЛТ. Летальность в течение 90 дней после ее проведения составила 16 %, была значительно более низкой, 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, где подобное осложнение регистрировалось в 6,6 % случаев. Среди лиц, включенных в исследование IMS, отмечено больше благоприятных исходов по сравнению с группой 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 тромболитика при ИИ было проведено открытое сравнительное нерандомизированное исследование IMS II [20], в которое был включен 81 больной. Трехмесячный уровень летальности в этом исследовании составил 16 %. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний (9,9 %) оказалась сопоставимой с таковой в ходе исследования NINDS (6,6 %). Было показано, что в результате комбинированного применения тромболитика в большем числе случаев наблюдается хорошее восстановление (по сравнению с основной группой исследования NINDS). Целью продолжающегося в настоящее время исследования IMS III [21] является сравнение эффективности комбинированной ТЛТ и системного тромболитика.

Мета-анализ 27 исследований [22] подтвердил, что в группе внутриартериальной ТЛТ чаще отмечались лучшие по сравнению с плацебо функциональные исходы (41,5 против 23 % соответственно). И хотя частота симптомных внутримозговых кровотечений в группе тромболитика была выше (9,5 % – основная группа, 3 % – группа плацебо), летальность продемонстрировала обратный результат (40% в группе плацебо, 27,2 % в группе ТЛТ). В последнем же мета-анализе [23] было убедительно показано, что проведение внутриартериального фибринолиза достоверно чаще не только приводит к хорошей степени функционального восстановления (0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина), но и увеличивает число пациентов с очень хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций (0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина). Кроме того, несмотря на более высокую частоту развития внутричерепных геморрагий в основной группе, включая симптомные, достоверных различий между группами не наблюдалось.

В настоящее время более эффективной по сравнению с внутриартериальным тромболитиком является методика механической реканализации пора-

женного участка артерии специальным инструментом – тромбоземболэктомия. Данное вмешательство также выполняется в условиях рентгенооперационной. К преимуществам механической реканализации относятся минимизация риска системных геморрагических осложнений, возможность воздействия на тромб или эмбол после безуспешного внутривенного тромболитика. К настоящему времени опубликованы результаты исследований с такими устройствами, как MERCI, PENUMBRA CATCH, и рядом других [24–26].

Одним из наиболее актуальных вопросов, лежащих в основе дифференцированного подхода к реперфузионной терапии в зависимости от пораженного бассейна, является продолжительность терапевтического окна, в течение которого проводимая терапия может быть безопасной и эффективной. Существуют основания полагать, что время от начала заболевания до проведения реперфузии при инсульте в вертебрально-базиллярной системе (ВБС) может быть увеличено по сравнению с инсультами каротидной локализации. Вертебрально-базиллярный бассейн обладает широкими возможностями коллатеральной компенсации нарушений гемодинамики за счет как поверхностных, так и внутримозговых артерий; кроме того, клетки стволовых структур обладают более низкой по

сравнению с другими областями головного мозга чувствительностью к ишемии. Экспериментальные данные подтверждают суждение о разном темпе развития необратимых изменений в полушариях и стволе головного мозга в условиях редуцированного кровотока [27, 28]. Причем области, в которых локализовались дыхательные и кардиоваскулярные центры, были наиболее устойчивыми к ишемии [28].

Данные факторы делают возможным проведение ТЛТ за пределами 4,5-часового терапевтического окна пациентам с инсультом в ВБС [29]. Несмотря на отсутствие крупных исследований, было опубликовано множество работ с описанием различных схем реперфузионной терапии при ИИ в ВБС и, в частности, пациентов с окклюзией основной артерии [30–35]. При этом в ряде клиник проведение системной ТЛТ при инсульте в ВБС в первые 12 часов от начала заболевания носит рекомендательный характер, хотя многоцентровых исследований, подтверждающих данное положение, не проводили. Следует также помнить, что применение rt-PA за пределами 4,5 часов от начала инсульта противоречит инструкции к препарату (использование “off-label”) и должно проводиться только в рамках клинических испытаний.

Впервые в РФ методы системного и селективного внутриартериаль-

ного тромболитика были внедрены в клинику НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского государственного медицинского университета на базе ГКБ № 31 в 2005–2006 гг. [36, 37]. 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). С 2008 г. тромболитик является неотъемлемой частью оказания медицинской помощи больным инсультом в условиях первичных сосудистых отделений и региональных сосудистых центров, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний. В целом результаты безопасности и эффективности внедрения метода ТЛТ в РФ сопоставимы с таковыми наиболее крупных международных исследований [38].

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

## ЛИТЕРАТУРА

1. <http://www.eso-stroke.org>.
2. Del Zoppo GJ, Saver JL, Jauch EC, Adams HP Jr and on behalf of the American Heart Association Stroke Council. 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.
3. Tissue Plasminogen Activator For Acute Ischemic Stroke. *New En J Med* 1995;333(24).
4. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al., for the ECASS Study Group. Intravenous Thrombolysis With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Hemispheric Stroke The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). *JAMA* 1995;274(13).
5. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al., for the Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). *Lancet* 1998;352(Issue 9136):1245–51.
6. Clark WM, Viessman S, Albers GW, et al., for the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator (Alteplase) for Ischemic Stroke 3 to 5 Hours After Symptom Onset. *The ATLANTIS Study: A Randomized Controlled Trial. JAMA* 1999;282:2019–26.
7. The ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials. *Lancet* 2004;363:768–74.
8. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al., for the ECASS Investigators. Thrombolysis with Alteplase 3 to 4.5 Hours after Acute Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–29.
9. 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. *The IST-3 collaborative group. Lancet* 2012;379:2352–63.
10. 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;346(8989):1509–14.
11. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicentre Acute Stroke Trial – Europe Study Group. *N Engl J Med*. 1996



- Jul 18;335(3):145–50.
12. Yasaka M, Chambers BR, Davis SM, Donnan GA. Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. *Australian Streptokinase Trial Study Group. Neurology.* 1998;50(3):626–32.
  13. Furlan AJ, Eydling D, Albers GW, et al., for the DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): Evidence of Safety and Efficacy 3 to 9 Hours After Stroke Onset. *Stroke* 2006;37:1227–31.
  14. Hacke W, Albers G, Yasir Al-Rawi, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS). A Phase II MRI – Based 9-Hour Window Acute Stroke Thrombolysis Trial With Intravenous Desmoteplase. *Stroke* 2005;36:66–73.
  15. *The Lancet Neurology* 2009;8(Issue 2):141–50.
  16. www.controlled-trials.com.
  17. del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: A Phase II Randomized Trial of Recombinant Pro-Urokinase by Direct Arterial Delivery in Acute Middle Cerebral Artery Stroke. *Stroke* 1998;29:4–11.
  18. Lewandowski CA, Frankel M, et al. Combined Intravenous and Intra-Arterial r-TPA Versus Intra-Arterial Therapy of Acute Ischemic Stroke. *Emergency Management of Stroke (EMS) Bridging Trial. Stroke* 1999;30:2598–605.
  19. Combined Intravenous and Intra-arterial Recanalization for Acute Ischemic Stroke: The Interventional Management of Stroke Study. The IMS Study Investigators. *Stroke* 2004; 35:904–12.
  20. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke* 2007;38:2127–35.
  21. www.ims3.org.
  22. Lisboa RC, Jovanovic BD, Alberts MJ. Analysis of the Safety and Efficacy of Intra-Arterial Thrombolytic Therapy in Ischemic Stroke. *Stroke* 2002;33:2866–71.
  23. Lee M, Hong K-S, Saver JL. Efficacy of Intra-Arterial Fibrinolysis for Acute Ischemic Stroke Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Stroke* 2010;41:932–37.
  24. Starkman PS, Duckwiler GR, Grobelny T, et al. A Phase 1 Study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia. *Stroke* 2004;35:2848–54.
  25. Smith WS, Sung G, Saver J, et al., for the Multi MERCI Investigators. Mechanical Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke Final Results of the Multi MERCI Trial. *Stroke* 2008;39:1205–12.
  26. The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial. Safety and Effectiveness of a New Generation of Mechanical Devices for Clot Removal in Intracranial Large Vessel Occlusive Disease. *Stroke* 2009; 40:2761–68.
  27. Cao F, et al. Delayed neuronal cell death in brainstem after transient brainstem ischemia in gerbils. *BMC Neurosci* 2010;11:115.
  28. Hata R, et al. Differential vulnerability in the hindbrain neurons and local cerebral blood flow during bilateral vertebral occlusion in gerbils. *Neuroscience* 1993;56(2):423–39.
  29. Brandt T. Diagnosis and thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion: a review. *Clin Exp Hypertens* 2002;24(7–8):611–22.
  30. Becker KJ, et al. Intraarterial thrombolysis in vertebrobasilar occlusion. *AJNR Am J Neuroradiol* 1996;17(2):255–62.
  31. Brandt T, et al. Thrombolytic therapy of acute basilar artery occlusion. Variables affecting recanalization and outcome. *Stroke* 1996;27(5):875–81.
  32. Eckert B, et al. Endovascular therapy of acute vertebrobasilar occlusion: early treatment onset as the most important factor. *Cerebrovasc Dis* 2002;14(1):42–50.
  33. Hacke W, et al. Intra-arterial thrombolytic therapy improves outcome in patients with acute vertebrobasilar occlusive disease. *Stroke* 1988;19(10):1216–22.
  34. Lindsberg PJ, Mattle HP. Therapy of basilar artery occlusion: a systematic analysis comparing intra-arterial and intravenous thrombolysis. *Stroke* 2006;37(3):922–28.
  35. Pfefferkorn T, et al. Drip, ship, and retrieve: cooperative recanalization therapy in acute basilar artery occlusion. *Stroke* 2011;41(4):722–26.
  36. Сковрцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте // *Журнал неврол. и псих. им. С.С. Корсакова* 2006. № 106(12). С. 24–31.
  37. Сковрцова В.И., Голухов Г.Н., Вольнский Ю.Д. и др. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболитического лечения ишемического инсульта у больных с окклюзией артерий крупного калибра // *Журнал неврол. и псих. им. С.С. Корсакова* 2006. № 106(12). С. 32–40.
  38. Сковрцова В.И., Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Рамазанов Г.Р. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации // *Журнал неврол. и псих. им. С.С. Корсакова. Инсульт* 2010 № 12. Вып. 2. С. 17–22.