



Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова,
научно-
исследовательский
институт
цереброваскулярной
патологии
и инсульта

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте

Н.А. Шамалов

Адрес для переписки: Николай Анатольевич Шамалов, shamalovn@gmail.com

В статье рассматриваются возможности применения в остром периоде ишемического инсульта технологий реперфузионной терапии: системной тромболитической терапии, селективного внутриартериального тромболитического и тромбоземболизиса. Отмечается, что указанные технологии при применении в первые часы ишемического инсульта достоверно улучшают исходы заболевания, обуславливая снижение смертности, и достоверно увеличивают количество пациентов с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций.

Ключевые слова: ишемический инсульт, системная тромболитическая терапия, селективный внутриартериальный тромболитический, тромбоземболизис

Широкая распространенность, высокий процент инвалидизации и смертности обуславливают медицинскую и социальную значимость инсульта. Новые подходы к лечению ишемического инсульта заключаются в применении современных высокоэффективных методов реперфузии вещества головного мозга в первые часы заболевания. Методы направлены на восстановление кровотока в пораженном сосуде и предотвращение необратимых повреждений вещества головного мозга либо уменьшение их объема, что позволяет минимизировать выраженность остаточного неврологического дефицита.

Системная тромболитическая терапия

В соответствии с рекомендациями Европейской организации

по борьбе с инсультом (European Stroke Organisation – ESO) (класс доказательности 1, уровень А) и Американской ассоциации по борьбе с инсультом (American Stroke Association – ASA) (класс доказательности 1, уровень В) системная тромболитическая терапия с использованием рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (recombinant tissue plasminogen activator – rt-PA) является наиболее эффективным и безопасным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в первые четыре с половиной часа с момента развития симптоматики [1, 2]. Безопасность и эффективность системного тромболитического с применением rt-PA при ишемическом инсульте изучались в ряде крупных рандомизированных плацебоконтролируемых клинических исследований.

Исследование NINDS (National Institute of Neurological Disorders and Stroke) было первым рандомизированным плацебоконтролируемым исследованием, в ходе которого была доказана безопасность и эффективность системной тромболитической терапии с использованием rt-PA в первые три часа от момента развития заболевания. Вероятность отсутствия инвалидизации или наличия лишь минимальных неврологических расстройств спустя три месяца после инсульта была выше по крайней мере на 30% у пациентов, получавших rt-PA (основная группа), чем у больных, получавших плацебо (контрольная группа). Несмотря на увеличение частоты симптомного внутримозгового кровоизлияния среди пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы (6,4 против 0,6%, $p=0,001$), достоверных различий по уровню смертности выявлено не было (17% при использовании rt-PA и 21% – плацебо, $p=0,3$) [3]. В рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study) I и II [4, 5] оценивалась безопасность и эффективность применения rt-PA в разных дозах (ECASS I – 1,1 мг/кг, а ECASS II – 0,9 мг/кг) в течение шести часов от начала развития ишемического инсульта. Результаты ECASS I и ECASS II, касающиеся безопасности использования rt-PA, были сопоставимы с результатами, полученными в исследовании NINDS, однако не было выявлено достовер-



ных различий по эффективности между группами rt-PA и плацебо. В исследованиях ATLANTIS (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke) А и В оценивалась безопасность и эффективность применения rt-PA в дозе 0,9 мг/кг в течение пяти часов от начала развития инсульта. При начале терапии в период от трех до пяти часов с момента появления симптоматики существенного положительного эффекта от применения rt-PA по сравнению с плацебо не было [6]. В то же время у пациентов, которые получали rt-PA в течение трех часов от начала инсульта, увеличивались шансы благоприятного исхода спустя 90 дней ($p=0,01$). Метаанализ исследований NINDS, ECASS I и II, ATLANTIS А и В [7] подтвердил, что применение rt-PA у пациентов с ишемическим инсультом в течение трех часов снижает риск летального исхода или зависимости от окружающих через 90 дней. Шанс сохранить самостоятельность в повседневной жизни после применения rt-PA в указанное время (\leq трех часов от начала заболевания) повышался на 50% (в сравнении с плацебо). Было также показано, что при применении rt-PA в указанное трехчасовое терапевтическое окно смертность не увеличивается, несмотря на увеличение частоты развития внутричерепных кровоизлияний (по сравнению с плацебо). Вероятность благоприятного исхода в случае применения rt-PA была тем выше, чем раньше начиналась тромболитическая терапия. Через 3–4,5 часа от начала заболевания сохранялась вероятность благоприятного исхода (отношение шансов (ОШ) 1,34, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,72); начиная с 4,5 до шести часов тромболитическая терапия была неэффективна (ОШ 1,04, 95% ДИ 0,84–1,29). Данное обоснование эффективности системной тромболитической терапии в первые 4,5 часа явилось предпосылкой проведения исследования ECASS III, завершеного в 2008 г. [7]. Как показали результаты исследования ECASS III, применение rt-PA

в период до 4,5 часов от начала заболевания увеличивает количество благоприятных функциональных исходов по сравнению с плацебо (52,4 против 45,2%, ОШ 1,34, 95% ДИ 1,0–1,65, $p<0,05$) [8]. При этом внутричерепные кровоизлияния развивались чаще у пациентов, получавших rt-PA, по сравнению с пациентами в группе плацебо (27 против 17,6%, $p=0,001$). Аналогичная картина наблюдалась и в отношении развития симптомных внутричерепных кровоизлияний (2,4% против 0,2%, $p=0,008$). По количеству летальных исходов различий между группами выявлено не было (7,7 против 8,4%, $p=0,68$). По результатам ECASS III были пересмотрены Европейские и Американские рекомендации по лечению ишемического инсульта, в том числе увеличена продолжительность терапевтического окна при проведении системного тромболитического до 4,5 часов [1, 2]. В Российской Федерации соответствующие изменения в инструкцию к препарату алтеплаза были внесены 25 мая 2011 г. Теперь выполнение системной тромболитической терапии стало возможным в первые 4,5 часа после развития заболевания. Многоцентровые исследования острого инсульта MAST-I, MAST-E (Multicentre Acute Stroke Trial) и ASK (Australian Streptokinase Trial), в которых для проведения тромболитического при инсульте использовалась стрептокиназа, были остановлены досрочно из-за увеличения риска смерти в группе стрептокиназы вследствие более высокой частоты геморрагической трансформации зоны ишемического инсульта [9–11]. 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) [12] и DIAS (Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke) I и II [13, 14]. Десмотеплаза вводилась в течение

трех – девяти часов от начала заболевания при выявлении области перфузионно-диффузионного несоответствия (DWI-PWI mismatch) при магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга. В первой части исследования DIAS пациенты получали 25, 37,5 или 50 мг препарата либо плацебо. Исследование было досрочно прекращено из-за высокой частоты симптомных внутричерепных кровоизлияний в группе десмотеплазы (26,7%). Во второй части исследования DIAS использовались меньшие дозы препарата (62,5, 90 и 125 мкг/кг), что значительно снизило количество случаев симптомной геморрагической трансформации зоны ишемического инсульта (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 ($p=0,0012$). В группе плацебо благоприятные исходы заболевания к 90-му дню были выявлены у 22,2% пациентов, а в группе десмотеплазы – у 13,3% больных при введении дозы 62,5 мкг/кг ($p=0,757$), у 60% больных при введении дозы 125 мкг/кг ($p=0,0090$). Было показано, что применение десмотеплазы в интервале трех – девяти часов от начала развития ишемического инсульта у пациентов с верифицированным перфузионно-диффузионным несоответствием, установленным при МРТ, ассоциируется с большей частотой реканализации и хорошими клиническими исходами заболевания по сравнению с плацебо. В исследовании DEDAS [12] было включено 37 пациентов. Обязательным критерием участия было наличие перфузионно-диффузионного несоответствия при МРТ головного мозга. Больные получали десмотеплазу в дозе 90 или 125 мкг/кг либо плацебо. Реканализация наблюдалась у 37,5% пациентов, получивших плацебо, у 18,2% пациентов, получивших десмотеплазу в дозе 90 мкг/кг, и у 53,3% пациентов, получивших препарат в дозе 125 мкг/кг.

Неврология

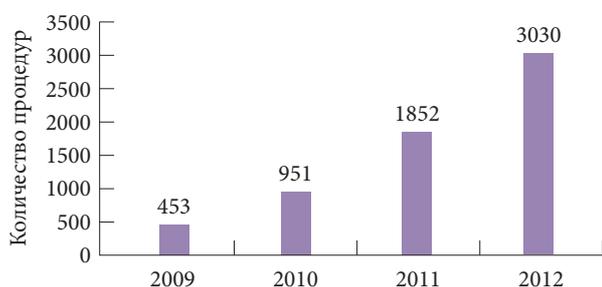


Рисунок. Количество процедур системной тромболитической терапии, выполненных в сосудистых центрах Российской Федерации

Однако при дальнейшем исследовании десмотеплазы в рамках рандомизированного плацебоконтролируемого исследования DIAS II [14] безопасность и эффективность десмотеплазы не получили подтверждения. В исследовании участвовали 186 пациентов, у которых с начала развития симптомов ишемического инсульта еще не прошло девяти часов. Пациенты были распределены на три группы и получали десмотеплазу в дозе 95 мкг/кг ($n = 57$), десмотеплазу в дозе 125 мкг/кг ($n = 66$) или плацебо ($n = 63$). Благоприятные клинические исходы заболевания

к 90-му дню в группах пациентов, получивших десмотеплазу в дозах 95 и 125 мкг/кг, наблюдались в 47 и 36% случаев (27 и 24 пациентов соответственно). В группе плацебо благоприятные клинические исходы к указанному сроку отмечены в 46% ($n = 29$) случаев. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний при использовании десмотеплазы в дозах 95 и 125 мкг/кг составила 3,5 и 4,5% соответственно. В группе плацебо данное осложнение не отмечалось.

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

Селективный внутриартериальный тромболизис

Наиболее радикальными подходами к лечению острого ишемического инсульта являются селективный внутриартериальный тромболизис и тромбоэмболектомия. Данные методы базируются на возможностях церебральной ангиографии, с помощью которой осуществляются не только диагностические исследования, но и различные рентгенохирургические операции на сосудах мозга.

Селективный внутриартериальный тромболизис является методом выбора, если фибринолитическая терапия может быть начата спустя 4,5–6 часов от начала ишемического инсульта в системе сонной артерии, 9–12 часов при окклюзии основной артерии, а также в ситуациях, когда системный тромболизис оказывается неэффективным (не наблюдается клинического улучшения к концу его проведения).

Внутриартериальное введение rt-PA и других фибринолитиков изучалось в исследованиях PROACT (Pro-urokinase for Acute Ischemic Stroke) [15], EMS (Emergency Management of Stroke) [16], IMS (Interventional Management of Stroke) [17], IMS II [18].

Впервые эффективность и безопасность внутриартериальной тромболитической терапии при

ишемическом инсульте были доказаны в двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании PROACT [15]. Активатор плазминогена (рекомбинантная проурокиназа – r-pro-UK) вводился пациентам в первые шесть часов развития заболевания. Симптомные внутричерепные кровоизлияния в группе r-pro-UK (основная) зарегистрированы в 15,4% случаев, а в группе плацебо (контрольная) – в 7,1% случаев. Частичная или полная реканализация в течение 120 минут от начала терапии была достигнута в 15 (57,7%) случаях в основной группе и только в двух (14,3%) случаях в группе плацебо. По данным ангиографии, у пяти пациентов основной группы была достигнута полная реканализация сосуда, в то время как в контрольной группе ее добиться не удалось. Статистически значимых различий в группах по частоте геморрагических трансформаций, явившихся причиной неврологического ухудшения, выявлено не было. На основании этого был сделан вывод о том, что внутриартериальное введение r-pro-UK при ишемическом инсульте в течение шести часов от начала симптоматики является эффективным и безопасным методом лечения.

Целью исследования EMS [16] явилось сравнение эффективности комбинированной тромболитической терапии и внутриартериальной терапии. Была доказана безопасность комбинированной тромболитической терапии при лечении ишемического инсульта. В нерандомизированном исследовании IMS [17] ($n = 80$) оценивались безопасность и эффективность комбинированной тромболитической терапии. В течение 90 дней после ее проведения смертность составила 16%. Это значительно ниже, чем в группе плацебо (24%), и сопоставимо с соответствующим показателем в основной группе (17%) исследования NINDS. Симптомные внутричерепные кровоизлияния наблюдались в 6,3% случаев, что также оказалось сопоставимым

Таблица 1. Характеристики пациентов с ишемическим инсультом, которым проводилась системная тромболитическая терапия

Показатель	Характеристика пациентов
Пол, %	
■ мужской	59
■ женский	41
Возраст, медиана, лет	62 (54, 71)
Патогенетический вариант, %	
■ атеротромботический	47
■ кардиоэмболический	27
■ лакунарный	3,5
■ другой этиологии	4,5
■ неуточненной этиологии	18
Балл по NIHSS при поступлении, медиана	13 (9, 17)
Артериальное давление при поступлении, медиана, мм рт. ст.	
■ систолическое	160 (140, 170)
■ диастолическое	90 (80, 100)

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала оценки тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта, предложенная Национальным институтом здоровья США.



с данными исследования NINDS, где подобное осложнение регистрировалось в 6,6% случаев. Среди участников исследования IMS отмечалось большее количество благоприятных исходов по сравнению с контрольной группой в исследовании NINDS. Смертность и частота развития симптомных внутричерепных кровоизлияний в исследовании IMS (16 и 6,3% соответственно) были сопоставимы с таковыми в основной группе в исследовании NINDS (17 и 6,4% соответственно).

Для дальнейшего изучения безопасности комбинированного тромболитического при ишемическом инсульте было проведено открытое сравнительное нерандомизированное исследование IMS II [18], в которое был включен 81 больной. За три месяца летальные исходы отмечены в 16% случаев. Частота симптомных внутричерепных кровоизлияний (9,9%) оказалась сопоставимой с таковой в исследовании NINDS (6,6%). Однако было показано: проведение комбинированного тромболитического способствует лучшему восстановлению неврологических функций после инсульта (в сравнении с основной группой исследования NINDS).

По результатам многоцентрового рандомизированного сравнительного исследования IMS III [19], в первые три часа от начала инсульта эндоваскулярные вмешательства и системный тромболитический имеют сходные показатели безопасности (летальность 19,1 и 21,6% соответственно) и эффективности. Так, оценку 0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина (modified Renkin scale – mRs) имели 40,8% пациентов в группе эндоваскулярной терапии и 38,7% в группе, в которой проводилась системная тромболитическая терапия.

Метаанализ 27 исследований, опубликованных в 2001 г., подтвердил, что при внутриартериальной тромболитической терапии чаще по сравнению с плацебо отмечались положительные функциональные исходы (41,5 против 23% соответственно) [20]. Несмотря на то что частота симптомных внут-

римозговых кровотечений в группе тромболитического была выше (9,5 против 3%), частота смертельных случаев в ней оказалась ниже (27,2 против 40%).

В метаанализе [21] было убедительно показано, что проведение внутриартериального фибринолиза не только достоверно чаще приводит к высокой степени функционального восстановления (0–2 балла по mRs), но и увеличивает количество больных с восстановлением нарушенных неврологических функций (0–1 балл по mRs). Несмотря на более высокую частоту развития внутричерепных геморрагий в основной группе, включая симптомные геморрагические инсульты, это увеличение не сопровождалось достоверным увеличением показателей смертности.

Тромбоэмболия

В настоящее время более эффективной по сравнению с внутриартериальным тромболитическим является механическая реканализация пораженного участка артерии с использованием специального инструментария – тромбоэмболизатора. Данное оперативное вмешательство выполняется в условиях рентгеноперационной. Преимуществами тромбоэмболизатора являются минимизация риска системных геморрагических осложнений и возможность воздействия на тромб или эмбол после безуспешного внутривенного тромболитического. К настоящему времени опубликованы результаты исследований с такими устройствами, как Merci, Penumbra и Catch [22–24].

Системный и селективный внутриартериальный тромболитический в России

Впервые в Российской Федерации методы системного и селективного внутриартериального тромболитического были внедрены в НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта Российского государственного медицинского университета на базе Городской клинической больницы № 31 в 2005–2006 гг. [25, 26]. Метод тромболитического

Таблица 2. Факторы, ассоциированные с летальным исходом, благоприятным функциональным восстановлением и развитием любого типа геморрагической трансформации зоны ишемического инсульта после тромболитической терапии

Фактор	ОШ	95% ДИ	р
<i>Летальный исход</i>			
Возраст	1,029	1,002–1,056	0,035
Балл по шкале инсульта NIHSS при поступлении	1,121	1,062–1,184	0,0001
Систолическое артериальное давление при поступлении	1,009	1,001–1,016	0,02
<i>Благоприятное функциональное восстановление (0–2 балла по mRs)</i>			
Балл по шкале инсульта NIHSS при поступлении	1,117	1,070–1,166	0,001
Диастолическое артериальное давление при поступлении	1,012	1,001–1,023	0,034
<i>Геморрагическая трансформация (все типы)</i>			
Возраст	1,034	1,012–1,057	0,003
Наличие ранних признаков инфаркта головного мозга при проведении компьютерной томографии	2,057	1,206–3,509	0,008
Балл по шкале инсульта NIHSS при поступлении	1,097	1,049–1,147	0,0001

ОШ – отношение шансов, ДИ – доверительный интервал, mRs – модифицированная шкала Рэнкина; NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала оценки тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта, предложенная Национальным институтом здоровья США.

терапии был одобрен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития в качестве новой медицинской технологии (разрешение от 01.08.2008 № 2008/169). С 2008 г. тромболитический является неотъемлемой частью оказания медицинской помощи больным с инсультом в первичных сосудистых отделениях и региональных сосудистых центрах, созданных в рамках реализации комплекса мероприятий по снижению смертности от сосудистых заболеваний [27].



Таблица 3. Сравнение результатов внедрения тромболитической терапии в Российской Федерации с результатами исследований NINDS, ECASS III, SITS-MOST

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

NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) – шкала оценки тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта, предложенная Национальным институтом здоровья США; mRs – модифицированная шкала Рэнкина.

С 2009 по 2012 г. включительно в первичных и региональных центрах было проведено 6286 процедур системной тромболитической терапии (рисунок). Характеристика пациентов представлена в таблице 1. Тромболитическая терапия проводилась в основном пациентам с инсультом средней степени тяжести: медиана балла по шкале оценки тяжести неврологической симптоматики в остром периоде ишемического инсульта, предложенной Национальным институтом здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), составляла 13 баллов. Среди больных преобладали мужчины (59%), медиана возраста составила 62 года. Уровень 30-дневной летальности – 13,2%.

Симптомная геморрагическая трансформация была диагностирована в 6,7% случаев.

Согласно результатам регрессионного анализа, с летальным исходом ассоциированы такие факторы, как возраст, уровень систолического артериального давления при поступлении, выраженность неврологического дефицита по шкале NIHSS. На функциональное восстановление оказывали влияние уровень диастолического артериального давления при поступлении, тяжесть инсульта по шкале NIHSS. Вероятность возникновения геморрагической трансформации очага поражения головного мозга (как симптомной, так и бессимптомной) зависела от возраста, наличия ранних при-

знаков инфаркта головного мозга по данным компьютерной томографии, а также выраженности неврологического дефицита по шкале инсульта NIHSS (табл. 2). Таким образом, на тяжесть инсульта влияли все анализируемые исходы, что еще раз подчеркивает необходимость тщательного обследования и отбора пациентов для тромболитической терапии.

В целом результаты безопасности и эффективности внедрения метода тромболитической терапии в Российской Федерации были сопоставимы с результатами наиболее крупных исследований и регистра SITS-MOST (Safe implementation of treatments in stroke Monitoring Study) (табл. 3). Более высокие показатели симптомной геморрагической трансформации и смертности по сравнению с показателями исследований ECASS III и регистра SITS-MOST, вероятно, связаны с исходно более тяжелым неврологическим дефицитом по шкале инсульта NIHSS при поступлении (13 баллов против 10,7 и 12 соответственно).

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

Литература

- Guidelines for Management of Ischaemic Stroke and Transient Ischaemic Attack. European Stroke Organisation, 2008 // www.eso-stroke.org.
- Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. Jr. 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. Vol. 44. № 3. P. 870–947.
- Caplan L.R. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke // *N. Engl. J. Med.* 1999. Vol. 341. № 16. P. 1240–1241.
- 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. Vol. 274. № 13. P. 1017–1025.
- Hacke W., Kaste M., Fieschi C. et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators // *Lancet*. 1998. Vol. 352. № 9136. P. 1245–1251.
- Clark W.M., Wissman S., Albers G.W. 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. Vol. 282. № 21. P. 2019–2026.



7. 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. Vol. 363. № 9411. P. 768–774.
8. 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. Vol. 359. № 13. P. 1317–1329.
9. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. Multicentre Acute Stroke Trial – Italy (MAST-I) Group // *Lancet*. 1995. Vol. 346. № 8989. P. 1509–1514.
10. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. The Multicenter Acute Stroke Trial: Europe Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1996. Vol. 335. № 3. P. 145–150.
11. Yasaka M, O'Keefe G.J, Chambers B.R. *et al.* Streptokinase in acute stroke: effect on reperfusion and recanalization. Australian Streptokinase Trial Study Group // *Neurology*. 1998. Vol. 50. № 3. P. 626–632.
12. Furlan A.J., Eyding D., Albers G.W. *et al.* Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset // *Stroke*. 2006. Vol. 37. № 5. P. 1227–1231.
13. Hacke W, Albers G., Al-Rawi Y. *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. Vol. 36. № 1. P. 66–73.
14. Hacke W, Furlan A.J., Al-Rawi Y. *et al.* Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study // *Lancet Neurol*. 2009. Vol. 8. № 2. P. 141–150.
15. Del Zoppo G.J., Higashida R.T., Furlan A.J. *et al.* PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism // *Stroke*. 1998. Vol. 29. № 1. P. 4–11.
16. Lewandowski C.A., Frankel M., Tomsick T.A. *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. Vol. 30. № 12. P. 2598–2605.
17. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study // *Stroke*. 2004. Vol. 35. № 4. P. 904–911.
18. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study // *Stroke*. 2007. Vol. 38. № 7. P. 2127–2135.
19. Broderick J.P., Palesch Y.Y., Demchuk A.M. *et al.* Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for Stroke // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 368. № 10. P. 893–903.
20. Lisboa R.C., Jovanovic B.D., Alberts M.J. Analysis of the safety and efficacy of intra-arterial thrombolytic therapy in ischemic stroke // *Stroke*. 2002. Vol. 33. № 12. P. 2866–2871.
21. Lee M., Hong K.S., Saver J.L. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials // *Stroke*. 2010. Vol. 41. № 5. P. 932–937.
22. Gobin Y.P., Starkman S., Duckwiler G.R. *et al.* MERCI 1: a phase I study of Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia // *Stroke*. 2004. Vol. 35. № 12. P. 2848–2854.
23. Smith W.S., Sung G., Saver J. *et al.* Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCI trial // *Stroke*. 2008. Vol. 39. № 4. P. 1205–1212.
24. 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. Vol. 40. № 8. P. 2761–2768.
25. Скворцова В.И., Голухов Г.Н., Губский Л.В. и др. Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006. № 12. С. 24–31.
26. Скворцова В.И., Волынский Ю.Д., Голухов Г.Н. и др. Высокая эффективность селективного внутриартериального тромболитического при лечении ишемического инсульта у больных с окклюзией артерий крупного калибра // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2006. № 12. С. 32–40.
27. Скворцова В.И., Шамалов Н.А., Рамазанов Г.Р. и др. Результаты внедрения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2010. № 12. С. 17–22.

Reperfusion therapy for acute ischemic stroke

N.A. Shamalov

Russian national research medical university named after N.I. Pirogov, research institute of cerebrovascular pathology and stroke

contact person: Nikolay Anatolyevich Shamalov, shamalovn@gmail.com

The article addresses applicability of several reperfusion techniques (systemic thrombolysis, selective intra-arterial thrombolysis with thromboembolotomy) in patients with acute ischemic stroke. If used during the first few hours of stroke, these methods significantly improve disease outcome, reduce mortality and significantly increase the proportion of patients with good neurological function recovery.

Key words: ischemic stroke, systemic thrombolysis, selective intra-arterial thrombolysis, thromboembolotomy