

# Реперфузионная терапия ишемического инсульта

Новикова Л. Б.<sup>1</sup>, Акопян А. П.<sup>1</sup>, Шарапова К. М.<sup>1,2</sup>, Колчина Э. М.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России. Уфа;

<sup>2</sup>ГБУЗ РБ Больница скорой медицинской помощи. Уфа, Россия

**Цель.** Оценить основные результаты применения тромболитической терапии (ТЛТ) у больных с ишемическим инсультом (ИИ) в Региональном сосудистом центре (РСЦ) на базе ГБУЗ «Больница скорой медицинской помощи» (ГБУЗ РБ БСМП) г. Уфы.

**Материал и методы.** Проводилось ретроспективное исследование применения ТЛТ на материале специализированного неврологического отделения для больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) ГБУЗ РБ БСМП г. Уфы за период с 01 января 2014 г. по 26 декабря 2017 г. Критерии включения — все случаи ИИ, при которых пациентам вводили альтеплазу (актилизе), согласно протоколу системного тромболизиса.

**Результаты.** Наблюдалось снижение количества больных с ОНМК, госпитализированных в отделение для больных с ОНМК в ГБУЗ РБ БСМП. Доля ИИ в структуре ОНМК увеличилась с 76,3% в 2014 г. до 79,1% в 2017 г. Ежегодно наблюдался рост количества больных, госпитализированных в первые 4,5 ч, сокращение времени до начала процедуры реперфузии с 1,5 ч в 2014 г. до 52,5 мин в 2017 г. Доля процедур ТЛТ выросла с 2,4% в 2014 г. до 7,3% в 2017 г. Всего проведено 180 (4,8%) процедур. Отмечался значительный регресс неврологического дефицита после реперфузионной терапии по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) у 96% больных за весь период. Осложнением ТЛТ являлась геморрагическая трансформация (ГТ) ишемического очага, которая у 8 (4,4%) больных была симптомной. Самый высокий показатель 30-суточной летальности после ТЛТ был в 2014 г. — 7,7%, самый низкий в 2015 г. — 2,3%. За весь период исследования летальность, связанная с ТЛТ, составила 3,8%.

**Заключение.** За изучаемый период применения системного тромболизиса у больных с ИИ наблюдалась положительная динамика показателей количества госпитализированных пациентов в первые

4,5 ч от начала инсульта, сокращение времени от поступления больного до начала ТЛТ, увеличилось количество процедур ТЛТ, у большинства больных произошел значимый регресс неврологического дефицита. Показатели клинически значимых осложнений и летальности при ТЛТ ниже аналогичных показателей по РФ. Безопасность ТЛТ основывается на соблюдении единых критериев отбора больных и соблюдении протокола процедуры ТЛТ. Персонализированный подход при отборе пациентов на ТЛТ является предиктором геморрагических осложнений. Соблюдение алгоритма процедуры ТЛТ и принципов ведения пациентов после тромболизиса способствует успешному применению этого метода лечения у пациентов с ИИ.

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, тромболитическая терапия, «терапевтическое окно».

**Отношения и деятельность:** нет.

Поступила 23/12-2018

Рецензия получена 02/04-2019

Принята к публикации 10/06-2019



**Для цитирования:** Новикова Л. Б., Акопян А. П., Шарапова К. М., Колчина Э. М. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):2192. doi:10.15829/1728-8800-2019-2192

**Статья была размещена в разделе «Принято в печать»:** Новикова Л. Б., Акопян А. П., Шарапова К. М., Колчина Э. М. Реперфузионная терапия ишемического инсульта. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-2192

## Reperfusion therapy in ischemic stroke

Novikova L. B.<sup>1</sup>, Akopyan A. P.<sup>1</sup>, Sharapova K. M.<sup>1,2</sup>, Kolchina E. M.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bashkir State Medical University. Ufa; <sup>2</sup>Emergency Hospital. Ufa, Russia

**Aim.** To assess the main results of thrombolytic therapy (TLT) in patients with ischemic stroke (IS) in the Regional Vascular Center at the premises of Emergency Hospital in Ufa.

**Material and methods.** A retrospective study of the TLT use was carried out in patients with acute cerebrovascular accident (CVA) who were admitted to the hospital from January 1, 2014 to December 26, 2017. The inclusion criteria were all IS cases in which patients received alteplase (actilyse) in accordance with the thrombolysis protocol.

**Results.** There was a decrease in the number of patients with acute CVA hospitalized in the department for CVA patients. The proportion of ischemic stroke increased from 76,3% in 2014 to 79,1% in 2017. Annually, there was an increase in the number of patients with onset-to-door time <4,5 hours and reduction in door-to-needle time for thrombolysis from 1,5 hours in 2014 to 52,5 minutes in 2017. The share of TLT procedures

increased from 2,4% in 2014 to 7,3% in 2017. In total, 180 (4,8%) procedures was performed. In 96% of patients there was a significant regression of neurologic deficit according to the NIH Stroke Scale after reperfusion therapy for the entire period. A complication of TLT was hemorrhagic transformation (HT), which was symptomatic in 8 (4,4%) patients. The highest 30-day mortality rate after TLT was in 2014 — 7,7%, the lowest in 2015 — 2,3%. For the entire study period, this parameter was 3,8%.

**Conclusion.** During the study period of TLT in IS patients, there was a positive trend in the number of patients with onset-to-door time <4,5 hours and a reduction in door-to-needle time for thrombolysis. We also observed increase of total thrombolysis procedure amount, and most patients had significant neurological deficit improvement. The incidence of significant complications and mortality after TLT was

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: novikova@inbox.ru, karinasharapova87@gmail.com

Тел.: +7 9870353359, +7 (8347) 255-10-38

[Новикова Л. Б.\* — д.м.н., профессор, зав. кафедрой неврологии ИДПО, ORCID: 0000-0001-8469-1635, Акопян А. П. — к.м.н., доцент кафедры, ORCID: 0000-0001-8436-5610, Шарапова К. М.\* — ассистент кафедры, ORCID: 0000-0002-8552-6233, Колчина Э. М. — зав. неврологическим отделением для больных с острым нарушением мозгового кровообращения, ORCID: 0000-0002-9294-5778].

lower than in the Russian Federation. The safety of TLT is based on adherence to uniform patient selection criteria and thrombolysis protocol. A personalized approach in selecting patients for TLT is a predictor of the hemorrhagic complications. The adherence to the thrombolysis algorithm and guidelines of patient management after thrombolysis contributes to the successful use of this treatment method in IS patients.

**Key words:** ischemic stroke, thrombolytic therapy, “therapeutic window”.

**Relationships and Activities:** not.

Novikova L. B.\* ORCID: 0000-0001-8469-1635, Akopyan A. P. ORCID: 0000-0001-8436-5610, Sharapova K. M.\* ORCID: 0000-0002-8552-6233, Kolchina E. M. ORCID: 0000-0002-9294-5778.

\*Corresponding author: novikova@inbox.ru, karinasharapova87@gmail.com

**Received:** 23/12-2018

**Revision Received:** 02/04-2019

**Accepted:** 10/06-2019

**For citation:** Novikova L. B., Akopyan A. P., Sharapova K. M., Kolchina E. M. Reperfusion therapy in ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(1):2192. doi:10.15829/1728-8800-2019-2192. (In Russ.)

**Ahead of print:** Novikova L. B., Akopyan A. P., Sharapova K. M., Kolchina E. M. Reperfusion therapy of ischemic stroke. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19: doi:10.15829/1728-8800-2019-2192. (In Russ.)

БСМП — больница скорой медицинской помощи, ГИ — геморрагический инсульт, ГТ — геморрагическая трансформация, ИИ — ишемический инсульт, КТ — компьютерная томография, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ПГ — паренхиматозная гематома, РСЦ — региональные сосудистые центры, ТЛТ — тромболитическая терапия, NIHSS — National Institutes of Health Stroke Scale.

## Введение

Лечение ишемического инсульта (ИИ), включающее применение базисной и специфической терапии, является важной медико-социальной проблемой в связи с высокой заболеваемостью, инвалидизацией и смертностью больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1, 2]. Церебральный инсульт как непосредственная причина смерти занимает 3 место после ишемической болезни сердца и онкологических заболеваний [3]. К современным специфическим высокотехнологичным методам лечения ИИ относится реперфузионная системная тромболитическая терапия (ТЛТ) в первые 4,5 ч заболевания (период “терапевтического окна”), направленная на восстановление кровотока в ишемизированном очаге. Для ТЛТ используют рекомбинантный тканевой активатор плазминогена — rt-PA (альтеплаза).

В РФ впервые метод тромболитизиса был внедрен в клинику НИИ цереброваскулярной патологии и инсульта ГБОУ ВПО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” в 2005-2006 гг [4]. По постановлению Правительства РФ с 2008 г в РФ создаются региональные сосудистые центры (РСЦ), где осуществляются современные методы диагностики, профилактики и лечения больных с ОНМК, включая реперфузионную терапию. Порядок оказания медицинской помощи больным с ОНМК регламентирован приказом МЗ РФ № 928 от 15.11.2012 г. В 2014 г одобрены “Клинические рекомендации по проведению тромболитической терапии при ишемическом инсульте”, а в 2017 г вышла их новая редакция, включающая раздел ТЛТ [5]. Эффективность ТЛТ, ее фармакоэкономическая целесообразность являются основанием для расширения контингента пациентов с ИИ, которым возможно проведение реперфузии [6, 7]. Среди факторов, препятствующих росту удельного веса процедур ТЛТ, наиболее значимыми явля-

ются поздняя обращаемость за медицинской помощью по поводу инсульта, задержки транспортировки больного или при выполнении необходимых диагностических процедур в стационаре [4, 7, 8]. По результатам пилотного этапа исследования РЕГИОН (РЕГИстр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения) в РФ установлено, что большинство (62%) больных госпитализируются позднее 4 ч от начала развития ОНМК [9]. Показатель госпитализации больных в период “терапевтического окна” может быть увеличен за счет работы по улучшению информированности населения о первых признаках инсульта, соблюдения алгоритма действий в случае ОНМК со стороны медицинских работников и службы скорой медицинской помощи. Анализ информированности населения по вопросу инсульта показал, что эффективным методом повышения грамотности населения являются средства массовой информации и работа врачей первичного звена [8-10]. Существуют различия источников информированности населения по вопросам риска инсульта, стратегии действий при первых его признаках в различных возрастных группах. Большинство пациентов молодого и среднего возраста (80%) получают информацию из СМИ, в то время как у 70% пациентов пожилой возрастной группы источником информации являются участковые терапевты, неврологи, кардиологи и родственники, перенесшие ранее инсульт [11].

В Республике Башкортостан метод ТЛТ внедрен в практику оказания помощи больным с ИИ в 2009 г с открытием РСЦ на базе ГБУЗ РБ Больница скорой медицинской помощи (БСМП). За период работы РСЦ был накоплен достаточный опыт по эффективности, безопасности, возможным осложнениям ТЛТ [12].

Цель исследования — оценить основные результаты применения ТЛТ у больных с ИИ в РСЦ на базе ГБУЗ РБ БСМП г. Уфы.

## Материал и методы

Проводилось ретроспективное исследование путем анализа историй болезни больных с ИИ, которым выполняли ТЛТ в неврологическом отделении для больных с ОНМК ГБУЗ РБ БСМП в период с 01.01.2014г по 26.12.2017г. Диагноз ИИ основывался на данных анамнеза, результатах клиничко-нейровизуализационного исследования: компьютерная томография (КТ), КТ в перфузионном режиме, магнитно-резонансная томография (МРТ), МРТ диффузия. Определялся подтип ИИ, имеющий значение для тактики вторичной профилактики ИИ, характере реперфузии, скорости лизиса тромба. Соблюдался алгоритм оказания медицинской помощи больным ИИ согласно приказу МЗ РФ № 928 от 15.11.2012г. Решение о проведении реперфузионной терапии принималось с учетом показаний для системного тромболизиса, результатов клиничко-инструментального и лабораторного исследований больных, предшествовавших процедуре тромболизиса. Исключались пациенты с абсолютными и относительными противопоказаниями для ТЛТ. Всем пациентам соответствующим критериям отбора больных для ТЛТ вводилась альтеплаза (актилизе) из расчета 0,9 мг/кг массы тела пациента внутривенно согласно протоколу системного тромболизиса.

## Результаты

В динамике за изучаемый период отмечалось ежегодное снижение количества больных, получивших лечение по поводу ОНМК в неврологическом отделении ГБУЗ РБ БСМП. Наибольший темп снижения (17,5%) наблюдался в 2016г, что было связано с открытием новых первичных и региональных сосудистых центров в г. Уфе и Республике Башкортостан в 2014-2017гг (рисунок 1).

В структуре ОНМК стабильно преобладал ИМ. Общее количество больных с ИИ составило 3765 (78,1%) от всех случаев ОНМК (рисунок 2).

За анализируемый период наблюдался рост доли больных, госпитализированных в первые 4,5 ч от начала инсульта (рисунок 3).

Таким образом, увеличилась доля больных, госпитализированных в первые 4,5 ч от начала ОНМК с 26,2% в 2014г до 38% в 2017г. Все пациенты были доставлены в стационар по линии СМП.

Основные характеристики пациентов по гендерному признаку, возрасту, степени тяжести неврологического дефицита по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale), времени госпитализации, времени выполнения необходимых для ТЛТ диагностических мероприятий и собственно процедуры ТЛТ приведены в таблице 1.

Из приведенных данных видно, что среди больных, которым проводилась реперфузионная тера-

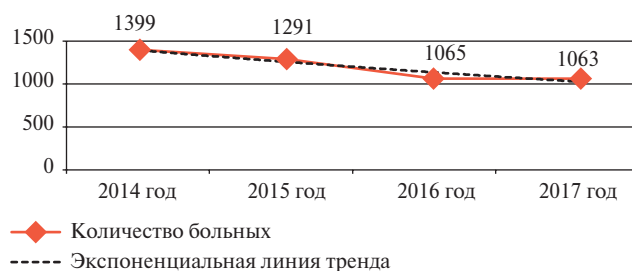


Рис. 1 Динамика количества больных с ОНМК, пролеченных в неврологическом отделении ГБУЗ РБ БСМП, за период 2014-2017гг.

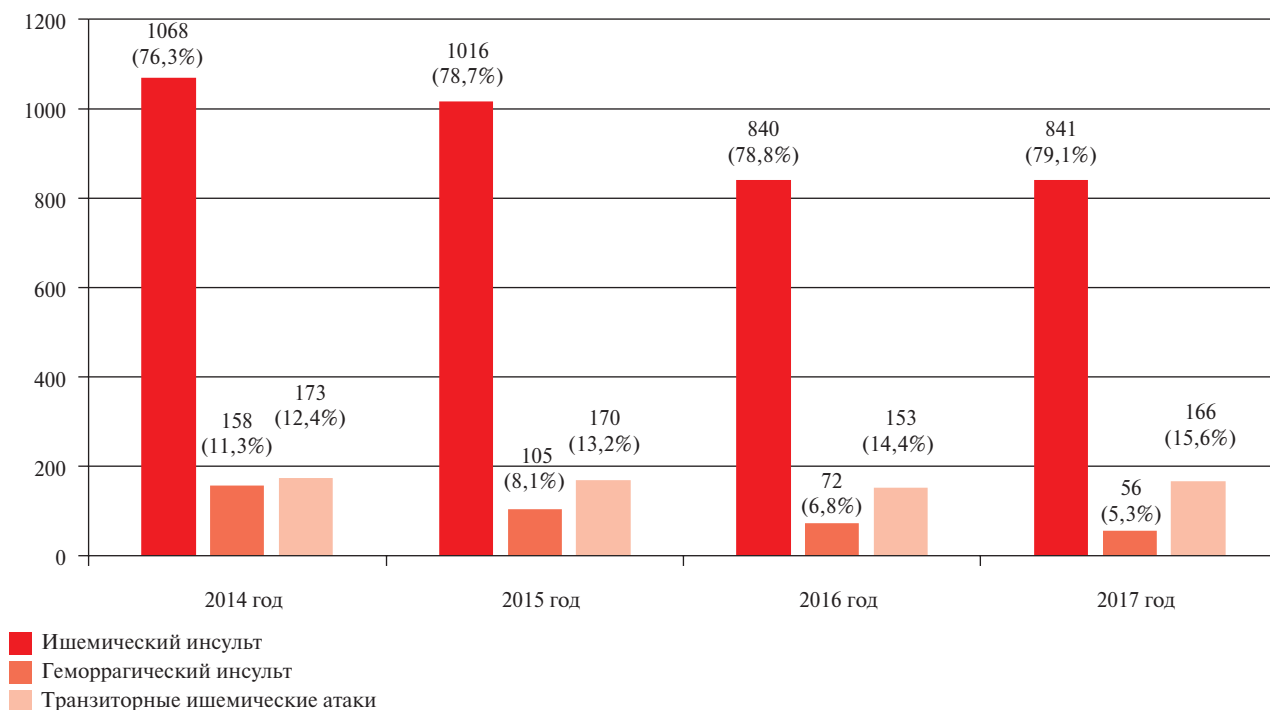


Рис. 2 Типы инсультов у больных с ОНМК за период с 2014 по 2017гг.

Таблица 1

Основные характеристики пациентов с ИИ, которым выполнена ТЛТ

| Показатель                                                       | Количество больных |              |              |              |
|------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------|--------------|--------------|
|                                                                  | 2014г (n=26)       | 2015г (n=44) | 2016г (n=49) | 2017г (n=61) |
| Пол (м/ж) в %                                                    | 69,2/30,8          | 56,8/43,2    | 61,2/38,8    | 57,4/42,6    |
| Возраст (годы)                                                   | 64,1±7,9           | 63,8±14,8    | 67,95±11,4   | 63,62±12,9   |
| Время от начала инсульта до поступления в стационар в мин        | 180,1±4,4          | 120,7±5,2    | 97,7±8,3     | 97,6±7,4     |
| Время от поступления до проведения КТ в мин                      | 20±4,5             | 20,1±6,3     | 21,2±2,4     | 21,85±3,07   |
| Время от поступления до начала ТЛТ (“от двери до иглы”) в мин    | 90,6±9,5           | 84±3,59      | 55,76±10,1   | 52,51±6,12   |
| Балл по шкале NIHSS (от 5 до 20 баллов) при поступлении          | 12,69±3,6          | 11,19±3,3    | 11,35±3,3    | 8,76±0,7     |
| Систолическое артериальное давление при поступлении (мм рт.ст.)  | 150,57±10,5        | 154,06±12,4  | 159,89±11,4  | 143,03±5,9   |
| Диастолическое артериальное давление при поступлении (мм рт.ст.) | 90,61±8,4          | 92,28±9,0    | 93,28±10,9   | 82,71±3,1    |
| Содержание глюкозы при поступлении (ммоль/л)                     | 5,64±2,0           | 6,31±1,9     | 6,91±2,6     | 7,10±3,7     |



Рис. 3 Количество больных с ОНМК, госпитализированных в период “терапевтического окна” за 2014-2017гг.

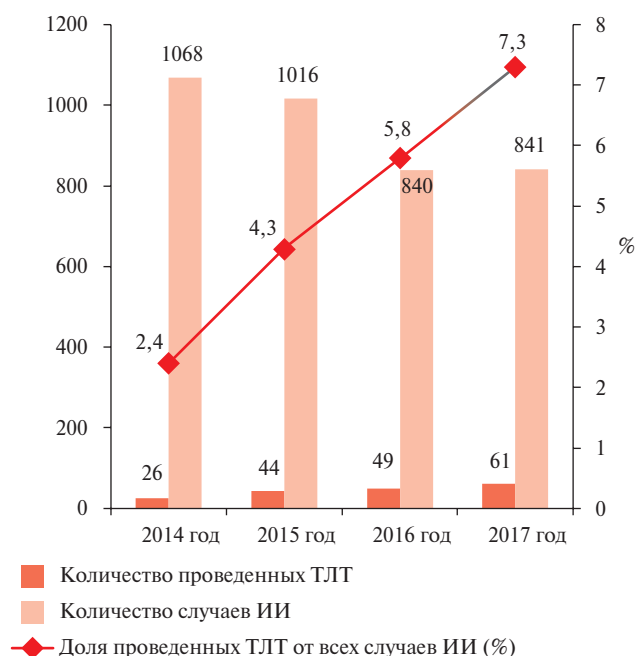


Рис. 4 Количество процедур тромболизиса за 2014-2017гг.

Таблица 2

| Типы ГТ               |             |
|-----------------------|-------------|
| Типы ГТ, n=21 (11,6%) |             |
| ГИ                    | ПГ          |
| I типа — 10           | I типа — 1  |
| II типа — 3           | II типа — 7 |
| Всего, n=13           | Всего, n=8  |

пия, преобладали лица мужского пола, пожилого возраста, со средней степенью тяжести инсульта по шкале NIHSS при поступлении в стационар. Информация об уровнях артериального давления, глюкозы в сыворотке крови, возраст больных, степень выраженности неврологического дефицита соответствовали показаниям для процедуры тромболизиса. Отмечалось сокращение времени “от двери до иглы” в динамике с 90,6±9,5 в 2014г до 52,5±6,1 мин в 2017г.

Ежегодно увеличивалась доля процедур ТЛТ с 2,4% в 2014г до 7,3% в 2017г. Всего было проведено 180 (4,8%) процедур тромболизиса (рисунок 4).

При анализе осложнений ТЛТ, учитывались только те осложнения, которые развивались в течение 24-36 ч после процедуры тромболизиса. Тип геморрагической трансформации (ГТ) ишемического очага определялся по критериям ECASS II (European Australasian Cooperative Acute Stroke Study), согласно которым разделяют геморрагические инсульты (ГИ) и паренхиматозные гематомы (ПГ). В свою очередь ГИ делятся на два типа: I тип (небольшие петехиальные кровоизлияния по периметру зоны ишемии), II тип (сливные петехиальные кровоизлияния по периметру зоны ишемии), а ПГ на гематомы I типа с небольшим масс-эффектом, не >30% объема очага ишемии, и II типа со значительным масс-эффектом, >30% объема очага ишемии. Грозным осложнением ТЛТ является симптомная ГТ. Согласно определению исследования ECASS III любая ГТ, которая приводит к углублению неврологического дефицита на ≥4 баллов по шкале NIHSS в период 7 сут. после тромболизиса

Таблица 3

## Динамика неврологического дефицита по шкале NIHSS

| Баллы по NIHSS и количество больных | 2014г      | 2015г      | 2016г      | 2017г      |
|-------------------------------------|------------|------------|------------|------------|
| Баллы по NIHSS                      | 5,2±2,2    | 6,3±2,5    | 6,2±3,3    | 3,3±0,6    |
| Количество больных, n=173 (96%)     | 24 (92,3%) | 43 (97,7%) | 47 (95,9%) | 59 (96,7%) |

или смерти пациента является симптомной. По результатам КТ головного мозга через 24 ч после тромболиза ГТ наблюдалась у 21 (11,6%) больного (таблица 2).

Таким образом, у большинства больных с ГТ наблюдался ГИ I и II типа — 13 (61,9%). Симптомная трансформация очага ишемии, обусловленная формированием ПГ I и II типа, была у 8 (4,4%) больных.

Летальный исход, в течение 30 сут. после системного тромболиза за весь период исследования произошел у 7 (3,8%) больных. Самый высокий показатель летальности был в 2014г — 7,7%, самый низкий в 2015г — 2,3% (рисунок 5).

Оценка динамики неврологического дефицита по шкале NIHSS до и после реперфузионной терапии представлена в таблице 3.

Таким образом, за весь анализируемый период ежегодно наблюдался регресс выраженности неврологического дефицита и снижение степени тяжести инсульта по шкале NIHSS у больных после процедуры системного тромболиза.

## Обсуждение

Со времени первой публикации о тромболизе в 1958г и внедрения в повседневную клиническую практику КТ были проведены международные исследования эффективности и безопасности ТЛТ при ИИ [1, 4, 8]. Анализ результатов применения ТЛТ в неврологическом отделении для больных ОНМК за период 2014-2017гг показал ее успешность и возможности совершенствования. Ежегодно увеличивалось количество больных, госпитализированных в период “терапевтического окна” до 38% в 2017г. В РФ в период “терапевтического окна” госпитализируется 32% больных. Доля процедур тромболиза увеличилась с 2,4% в 2014г до 5,8% в 2016г и 7,3% в 2017г. Последние 2 показателя находятся в диапазоне частоты выполнения процедур тромболиза в развитых странах запада от 5% до 10% [8]. Всего за изучаемый период было проведено 4,8% процедур тромболиза. В РФ аналогичный показатель составляет 2,7% [8]. Значительно сократилось время “от двери до иглы” — до 52,5±6,1 мин в 2017г. В соответствии с рекомендациями АНА/ASA (American Heart Association/American Stroke Association) показатель времени от поступления больного до начала ТЛТ (“от двери до иглы”) не должен превышать 60 мин, “чем меньше, тем лучше” [6, 8, 13]. В российских центрах для больных с ОНМК оно составляет 59 мин [8].

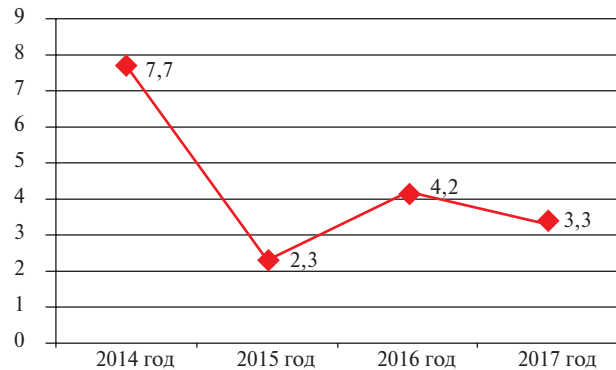


Рис. 5 Летальность при ТЛТ за 2014-2017гг.

Произошел достоверный регресс выраженности неврологического дефицита по шкале NIHSS после процедуры ТЛТ за весь период исследования у 96% больных, что ассоциируется с расширением уровня активности, жизнедеятельности, мобильности и независимости пациентов.

Показатели клинически значимых осложнений и летальности при ТЛТ ниже аналогичных показателей по РФ. Значимым осложнением процедуры тромболиза является симптомная ГТ очага ишемии, которая наблюдалась у 8 (4,4%) больных за весь период исследования. В РФ аналогичный показатель составляет 5,6% [8]. Анализ осложнения ТЛТ в виде симптомной ПГ показал, что во всех случаях у больного перед процедурой ТЛТ наблюдался более выраженный неврологический дефицит, повышенное систолическое давление при поступлении в стационар и во время тромболиза, имелась сопутствующая соматическая патология. Показатель 30-суточной летальности за весь период исследования составил 3,8% больных. Все случаи летальности были у больных с симптомной ПГ II типа. По результатам крупных исследований внедрения ТЛТ в РФ, летальность, связанная с процедурой системного тромболиза, снизилась с 13,2% до 10% [8, 13].

## Заключение

Современные высокотехнологичные методы лечения ИИ в первую очередь включают реперфузионную терапию, направленную на восстановление или улучшение кровотока в зоне ишемического очага. Основным способом реперфузии, ее “золотым стандартом”, является системный тромболиз. Повышение уровня информированности населения и грамотности медицинских работников



по вопросам инсульта способствует росту числа больных, поступивших в период “терапевтического окна”, и, как следствие, процедур тромболизиса. Успех ТЛТ, ее эффективность, безопасность и исход основываются на строгом соблюдении критериев отбора больных и протокола процедуры ТЛТ. Персонализированный подход при отборе пациентов на ТЛТ является предиктором предупреждения симптомных геморрагических осложнений и сни-

жения летальности. Соблюдение алгоритма ТЛТ, принципов ведения больного до и после процедуры тромболизиса способствуют безопасному и эффективному применению этого метода лечения у пациентов с ИИ.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

1. Stroke: a guide for doctors. Ed. LV Stakhovskoy, SV Kotova. 2nd ed., Ext. and pererab.- Moscow: LLC "Medical Information Agency". 2018; 488p. (In Russ.) Инсульт: руководство для врачей/ под ред. Л.В. Стаховской, С.В. Котова. 2-е изд., доп. и перераб.- Москва: ООО "Медицинское информационное агентство". 2018; 488с.: ил. ISBN: 978-5-6040008-6-1.
2. Stroke: modern diagnostic and treatment technologies: a guide for physicians. Ed. by MA Piradov, MM Tanashyan, MYu Maximova. 3rd ed., Ext. and pererab. M.: MEDPress-inform. 2018;360p. (In Russ.) Инсульт: современные технологии диагностики и лечения: руководство для врачей. Под редакцией М.А. Пирадова, М.М. Танашиян, М.Ю. Максимовой. 3-е изд., доп. и перераб. М.: МЕДпресс-информ. 2018; 360с. ISBN: 9785000306222.
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Writing Group Members. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation. 2016;133(4):e38-360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.
4. Skvortsova VI, Golukhov GN, Gubskii LV, et al. System thrombolytic therapy at an ischemic stroke. Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2006;106(12):24-31. (In Russ.) 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;106(12):24-31.
5. Clinical guidelines for the management of patients with ischemic stroke and transient ischemic attacks. Ed. prof. L.V. Stakhovskoy. M.: MEDpress-Inform. 2017;198 p. (In Russ.) Клинические рекомендации по ведению больных с ишемическим инсультом и транзиторными ишемическими атаками. Под ред. проф. Л.В. Стаховской. Москва: МЕДпресс-информ. 2017; 198 с. ISBN: 978-5-00030-450-1.
6. 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;359:1317-29. doi:10.1056/NEJMoa0804656.
7. Shamalov NA, Anisimov KV, Kustova M A, et al. Factors affecting the efficacy and safety of systemic thrombolysis in patients with ischemic stroke. Journal of neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014;3:1:61-8. (In Russ.) Шамалов Н.А., Анисимов К.В., Кустова М.А., и др. Факторы, влияющие на эффективность и безопасность системного тромболизиса у пациентов с ишемическим инсультом. Журнал неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;3:1:61-8. doi:10.14412/2074-2711-2014-3-61-68.
8. Shamalov NA, Stakhovskaya LV, Tikhonova MA, et al. Development of reperfusion therapy in ischemic stroke in the Russian Federation: achievements and prospects. Pharmateca. 2017;9:66-70. (In Russ.) Шамалов Н.А., Стаховская Л.В., Тихонова М.А. и др. Развитие реперфузионной терапии при ишемическом инсульте в Российской Федерации: достижения и перспективы. Фарматека. 2017;9:66-70.
9. Boytsov SA, Martsevich SYu, Kutishenko NP, et al. The Study "Register of Patients after Acute Stroke (REGION)". Part 1. Hospital Prospective Register of Patients after Acute Stroke (According to the Results of the Pilot Phase of the Study). Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2016;12(6):645-53. (In Russ.) Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Исследование "РЕГИСтр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)". Часть 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2016;12(6):645-53. doi:10.20996/1819-6446-2016-12-6-645-653.
10. Hodgson C, Lindsay P, Rubini F. Can mass media influence emergency department visits for stroke? Stroke. 2007;38(7):2115-22. doi:10.1161/STROKEAHA.107.484071.
11. Novikova LB, Akopian AP, Zaydullina AZ, et al. Awareness in patients of the neurological departments regarding stroke, its risk factors and prophylaxis. Bulletin of the Bashkir State Medical University. 2018;3:447-52. (In Russ.) Новикова Л.Б., Акопян А.П., Зайдуллина А.З. и др. Информированность у пациентов неврологических отделений по вопросам инсульта, его факторах риска и профилактики. Вестник Башкирского государственного медицинского университета. 2018;3:447-52.
12. Novikova LB, Akopian AP, Kolchina EM. Thrombolytic therapy of ischemic stroke in the conditions of the regional vascular center GBUZ RB BSMP. The International Scientific Institute "Educatio" 2014; 4(Part 3):28-30. (In Russ.) Новикова Л.Б., Акопян А.П., Колчина Э.М. Тромболитическая терапия ишемического инсульта в условиях регионального сосудистого центра ГБУЗ РБ БСМП. Международный научный институт "Educatio". 2014;4 (Часть 3):28-30.
13. Shamalov NA. Reperfusion therapy for ischemic stroke in the Russian Federation: problems and promises. Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics. 2014;(Special Issue 2):15-21. (In Russ.) Шамалов Н.А. Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте в Российской Федерации: проблемы и перспективы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2014;(Спецвыпуск 2):15-21. doi:10.14412/2074-2711-2014-2S-15-21.