

Бурячковская Л. И.¹, Ломакин Н. В.², Широков Е. А.³, Витько Н. К.², Вербовой Д. Н.²

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

² ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, Москва Россия

³ ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова», Московский филиал, Москва, Россия

СЛУЧАЙ УСПЕШНОГО ТРОМБОЛИЗИСА НА ПОРОГЕ РЕПЕРФУЗИОННОЙ РЕВОЛЮЦИИ В КОРОНАРНОЙ КАРДИОЛОГИИ И СОСУДИСТОЙ НЕВРОЛОГИИ

Ключевые слова: антитромботическая терапия, ишемическая болезнь сердца, ишемический инсульт, тромбоз, тромболитическая терапия, активаторы плазминогена, фибринолизин, антикоагулянты.

Ссылка для цитирования: Бурячковская Л. И., Ломакин Н. В., Широков Е. А., Витько Н. К., Вербовой Д. Н.

Случай успешного тромболитического лечения на пороге реперфузионной революции в коронарной кардиологии и сосудистой неврологии. Кардиология. 2019;59(6):91–96.

РЕЗЮМЕ

Тромболитическая терапия (ТЛТ) как метод лечения начала развиваться во второй половине 50-х годов прошлого столетия. В то время накапливались данные об ее эффективности, побочных действиях и противопоказаниях, а также разрабатывались фибринолитические препараты, такие как фибринолизин, стрептокиназа, урокиназа, и условия их введения. Официальное признание ТЛТ в нормативных документах началось только в 80-е годы после разработки более эффективных и безопасных тканевых активаторов плазминогена. Однако на пороге эры развития этого направления в лечении больных с тромбозами коронарных, каротидных и других периферических сосудистых регионов исследователи получали разноречивые данные о результатах применения тромболитиков. Не существовало понятия «терапевтическое окно» для применения ТЛТ, не было данных о возможных сочетаниях тромболитических препаратов с антикоагулянтами, высокая вероятность кровотечений препятствовала широкому внедрению метода в клиническую практику. В тот период еще недостаточно были развиты методы визуализации сосудов и лабораторная диагностика, отсутствовал консенсус ведущих специалистов мира о пользе тромболитической терапии. Применение ТЛТ при острых артериальных тромбозах требовало не только клинического опыта, но и смелости, способности принимать нестандартные решения. Авторы статьи детально анализируют случай спасения больного с прогрессирующей тромботической окклюзией артерий ствола головного мозга. Тогда пионер в области ТЛТ Е. И. Чазов и его коллеги взяли на себя ответственность по применению в этой ситуации недостаточно изученного метода лечения с неопределенными последствиями. Это решение не было обусловлено личностью больного или угрозой служебного расследования. Маршал или солдат – не имело значения для Е. И. Чазова и его коллег. Если бы врачи в этой клинической ситуации опирались на рекомендации, приказы и стандарты, то тромболитическому лечению пришлось бы ждать еще 30 лет.

Buryachkovskaya L. I.¹, Lomakin N. V.², Shirokov E. A.³, Vitko N. K.², Verbovoy D. N.²

¹ National Medical Research Center for Cardiology, Moscow, Russia

² Central Clinical Hospital of the Management Affair of President RF, Moscow, Russia

³ Military medical Academy S. M. Kirova, Moscow branch, Moscow, Russia

A CASE OF SUCCESSFUL THROMBOLYSIS ON THE VERGE OF A REPERFUSION REVOLUTION IN CORONARY CARDIOLOGY AND VASCULAR NEUROLOGY

Keywords: antithrombotic therapy; coronary heart disease; ischemic stroke; thrombosis; thrombolysis; reperfusion therapy; plasminogen activators; fibrinolysin; anticoagulants.

For citation: Buryachkovskaya L. I., Lomakin N. V., Shirokov E. A., Vitko N. K., Verbovoy D. N. A Case of Successful Thrombolysis on the Verge of a Reperfusion Revolution in Coronary Cardiology and Vascular Neurology. Kardiologiia. 2019;59(6):91–96.

Summary

Thrombolytic therapy (TLT), as a method of treatment, began to develop in the second half of the 50s of the last century. At that time, there was an accumulation of data on its effectiveness, side effects and contraindications, as well as the development of fibrinolytic drugs, such as fibrinolysin, streptokinase, urokinase, and the conditions for their administration. Official recognition of TLT in regulatory documents began only in the 80s after the development of more effective and safe tissue plasminogen activators. However,

on the threshold of an era of development in this area in the treatment of patients with thrombosis of the coronary, carotid, and other peripheral vascular regions, the researchers obtained conflicting data on the results of the use of thrombolytics. There was no concept of a therapeutic window for the use of TLT, there was no data on possible combinations of thrombolytic drugs with anticoagulants, the high probability of bleeding prevented widespread introduction of the method into clinical practice. At that time, vascular imaging and laboratory diagnostics were not sufficiently developed, there was no consensus of the world's leading experts on the benefits of thrombolysis. The use of TLT in acute arterial thrombosis required not only clinical experience, but also courage and ability to make non-standard decisions. The authors of the article analyze in detail the case of rescuing a patient with progressive thrombotic occlusion of the arteries of the brain stem. Then the pioneer in the field of thrombolytic therapy E. I. Chazov and his colleagues took responsibility for the application in this situation of an insufficiently studied treatment method with uncertain consequences. This decision was not due to the identity of the patient or the threat of an internal investigation. Marshal or soldier – it did not matter for E. I. Chazov and his colleagues. If doctors in this clinical situation relied on recommendations, orders and standards, then such a patient would have to wait thrombolysis for another 30 years.

Information about the corresponding author: Buryachkovskaya Liudmila I. – PhD, DSci. E-mail: livbur@mail.ru

Тромботическая окклюзия коронарных артерий и сосудов головного мозга – самая частая причина ишемического инсульта (ИИ) [1]. Не менее 1/3 всех ИИ обусловлено артериальным тромбозом [2–5]. Неудивительно, что антиромботическая стратегия в остром периоде ИИ представляется наиболее обоснованной и перспективной как при инфаркте миокарда (ИМ), так и при ИИ. Современная технология ТЛТ рекомбинантными тканевыми активаторами плазминогена (tPA) коренным образом изменила характер неотложной помощи больным и впервые в истории остановила неуклонную тенденцию роста смертности от ИМ и ИИ в условиях растущей сердечно-сосудистой заболеваемости [6]. Растворение тромба – фантастическое достижение современной медицины, которому предшествовали многолетние научные исследования, кропотливые клинические наблюдения и трудные решения. Большой период времени, который потребовался для внедрения в повседневную клиническую практику антиромботической стратегии при лечении ИМ и ИИ, был связан не только с поиском и разработкой эффективных и безопасных фармакологических средств, но и выработкой оптимальных временных режимов введения препаратов, подходов к их комбинированному использованию. Первые попытки тромболиза часто приводили к кровотечениям, что явно уменьшало число сторонников нового метода лечения. В то же время у врачей впервые появился способ восстановления кровообращения при тромботической окклюзии артерии миокарда или мозга, что открывало новые перспективы для больных, которым раньше, кроме покоя и симптоматического лечения, предложить было нечего. Гетерогенность ИИ, трудность оценки объема повреждения мозга в первые часы заболевания в отсутствие методов нейровизуализации многократно усложняли проблему тромболиза в сосудистой неврологии. Однако к концу 60-х годов прошлого века были обобщены первые экспериментальные и клинические данные о результатах применения фибринолизина, стрептокиназы и урокиназы в остром перио-

де ИИ, ИМ и тромбоэмболии легочной артерии [7–10]. Они оказались противоречивыми и не давали врачу надежных критериев для оценки показаний и противопоказаний к проведению ТЛТ.

Случай успешного тромболиза при ИИ в 1968 г.

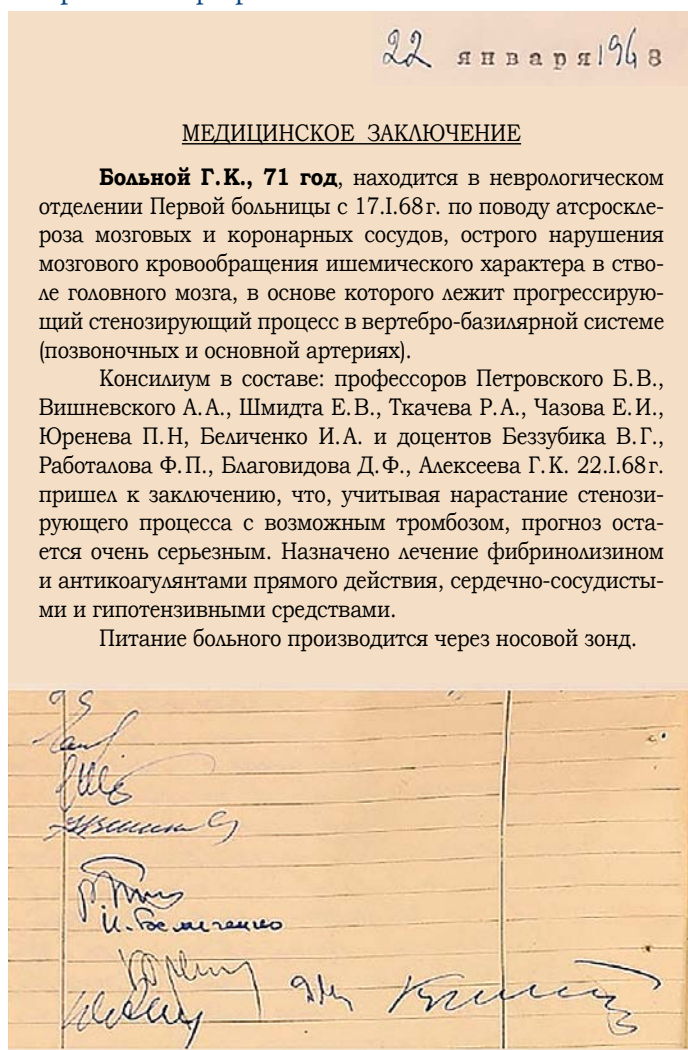
Больной Г., 71 года (1896 г.р.), госпитализирован в неврологическое отделение 17.01.68 с жалобами на головокружение, нарушение равновесия, боль в левой половине головы, нарушения чувствительности кожи правой руки, затруднения глотания. При поступлении состояние больного средней тяжести, сознание ясное, гемодинамика стабильна: артериальное давление (АД) 180/80 мм рт. ст., пульс 84 уд/мин.

Неврологические симптомы указывали на повреждения ствола мозга: дисфония, дисфагия, атаксия, нистагм, низкий мышечный тонус левых конечностей.

Впервые головокружение, неустойчивость при ходьбе, нарушения координации движений возникли 26.12.67. Через несколько часов все признаки неблагополучия полностью исчезли. Рано утром 17.01.68 внезапное развитие картины острого нарушения мозгового кровообращения: головокружение, рвота, головная боль, нарушение координации движений, потеря чувствительности правой руки. Принято решение о госпитализации, больному введен гепарин 5 тыс. ед. и диафилин (аминофилин). Консилиум врачей пришел к выводу, что у больного нарушение кровообращения в стволе мозга ишемического характера, однако рекомендовал воздержаться от применения антикоагулянтов и фибринолизина в связи с высоким уровнем АД.

В первые дни лечения в стационаре нарушения кровообращения в стволе головного мозга определяли клиническую картину болезни. Неврологическая симптоматика соответствовала одному из вариантов синдрома Валленберга–Захарченко. Нарушения глотания и лицевые боли свидетельствовали о нарушении функции череп-

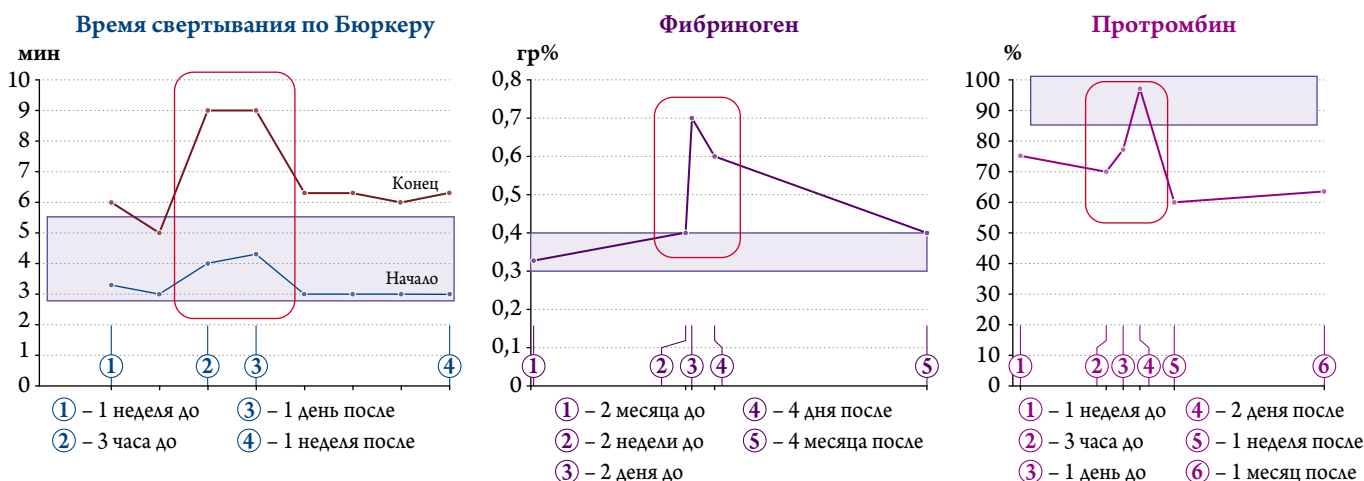
Рисунок 1. Заключение консилиума о состоянии больного и принятие решения о применении фибринолизина



ных нервов и высокой вероятности тяжелых осложнений. Гемодинамика характеризовалась артериальной гипертензией (160–210/80–90 мм рт. ст.) и стойкой тахикардией

(80–110/мин). Больной с первых дней получал антибиототики, однако через несколько дней появились клинические признаки пневмонии. Общее состояние больного постепенно ухудшалось: нарастали признаки интоксикации, сердечной и дыхательной недостаточности. 22.01.68 отмечено очевидное усугубление симптомов повреждения ствола мозга: диплопия, икота, левосторонний гемипарез. Консилиум подтвердил предположение о развитии у пациента прогрессирующего стенозирующего процесса в артериях ствола головного мозга и высокую вероятность неблагоприятного исхода. В связи с предположением о тромбозе артерий ствола мозга принято решение активизировать антитромботическую терапию и выполнить тромболитический фибринолизинотерапией (рис. 1). Назначено внутривенное введение фибринолизина 30 тыс. ед., гепарина 10 тыс. ед. в 500 мл изотонического раствора хлорида натрия с последующим назначением гепарина по 10 тыс. – 15 тыс. ед./сут. Фибринолизин с гепарином вводили внутривенно капельно 22.01.68 в течение 2 ч. Через несколько часов дежурный врач отметил явное улучшение в состоянии больного: отхождение мокроты, улучшение глотания, стабилизацию гемодинамических показателей и общего состояния. Утром 23.01.68 впервые за время пребывания в стационаре отмечена положительная динамика неврологических симптомов: исчезла диплопия, уменьшилась слабость левых конечностей, улучшилось глотание, реже стала икота. Доступные лабораторные тесты подтверждают существенные изменения в системе гемостаза, которые, несомненно, были связаны с лечением (рис. 2). Нормализация лабораторных параметров после начала лечения свидетельствует об эффективности проводимого лечения, которая подтверждается и изменением клинической картины: тяжесть состояния больного по современной шкале NIHSS после введения фибринолизина с гепарином уменьшилась на 2 пункта.

Рисунок 2. Динамика времени свертывания, уровней фибриногена и протромбина до и после тромболитической терапии (серой зоной обозначены пределы нормальных значений)



ТАТ в последующие 2 дня была поддержана лечебными дозами гепарина под контролем времени свертывания крови с переходом на минимальные дозы непрямых антикоагулянтов (пелентан – этил бискумацетат) по 150 мг/сут. В последующие дни лечения, вплоть до выписки 22.05.68, отмечались эпизоды улучшения и ухудшения, связанные с многочисленными сопутствующими соматическими заболеваниями и их осложнениями, однако симптомы повреждения мозга медленно регрессировали. Пациент стал самостоятельно сидеть, потом ходить и был выписан в относительно удовлетворительном состоянии.

Для врачей, принимавших участие в лечении пациента, было очевидно, что острое нарушение мозгового кровообращения ассоциировано с атеротромбозом. Было известно, что в 1965 и 1967 гг. пациент перенес ИМ. Кроме того, признаки недостаточности кровообращения в системе позвоночных артерий в виде кратковременных головокружений отмечались у больного и ранее. Клинические данные свидетельствовали о декомпенсации мозгового кровообращения, которая завершилась стволовым инсультом. Нарушения функций ствола мозга неизбежно привели к нейрогенной артериальной гипертензии с тахикардией и развитием пневмонии. В первые дни пребывания в стационаре проводилось симптоматическое лечение: коррекция АД растворами сульфата магния, антибиотики, обезболивающие средства, спазмолитики (эуфиллин). Это была общепринятая в те годы тактика ведения больных ИИ. В распоряжении врачей не было антитромбоцитарных средств, применение антикоагулянтов основывалось на результатах отдельных клинических наблюдений, а фибринолитические препараты находились на стадии разработки и начальных опытов клинического применения. Первый шаг к современной ТАТ был сделан в 1941 г. Н. Milstone, который показал, что предшественник фибринолитического фермента плазмина – пламиноген – можно выделить из эуглобулиновой фракции плазмы крови [11]. В 1953 г. D. Kline разработал метод выделения и очистки пламиногена [12]. Активацию пламиногена осуществляли урокиназой или стрептокиназой, что повышало риск кровотечений и в ряде случаев вызывало пирогенную или аллергическую реакцию [13, 14].

В Московском государственном университете им. М. В. Ломоносова Г. В. Андреев был разработан препарат фибринолизин (плазмин), в качестве источника пламиногена была использована фракция плацентарной крови, полученная при производстве γ -глобулина. Пламиноген активировали низкими дозами 0,05% трипсина, который в такой концентрации не вызывал расщепления белков и кровоизлияний [15]. Использованный в данном клиническом случае фибринолизин значительно

отличался от западного аналога более низким риском кровотечений и побочных эффектов.

К 1968 г. уже сложилось представление о целесообразности сочетанного использования гепарина и тромболитических средств. Гепарин для лечения больных с артериальным тромбозом стали применять после того, как было установлено, что препарат вступает во взаимодействие с некоторыми белками плазмы крови, образуя комплексы, усиливающие фибринолиз [16–18].

Первое сообщение об успешном тромболлизе при ИМ было сделано S. Sherry и соавт. из США в 1957 г. [19]. Больным в течение 30 ч внутривенно капельно вводили стрептокиназу [20]. В Советском Союзе результаты ТАТ фибринолизинем при ИМ были опубликованы в 1962 г. Е. И. Чазовым и Г. В. Андреев. В отличие от S. Sherry и соавт. фибринолизин вводили внутривенно капельно в течение 3 ч вместе с гепарином (20 тыс. – 30 тыс. ед.) с переходом в дальнейшем на антикоагулянты непрямого действия [21].

Результаты первых опытов применения ТАТ при ИИ были опубликованы в США в 1958 г. У 3 больных с тромботической окклюзией в бассейне внутренней сонной артерии через 6–18 ч после развития симптоматики внутривенно вводили фибринолизин в дозах 50 тыс. – 100 тыс. ед. Полная или частичная реканализация и незначительное уменьшение очаговых симптомов наступили у 2 больных [22]. В дальнейшем была предпринята попытка лечения 13 тяжелых больных с цереброваскулярным тромбозом фибринолизинем, активированным хлороформом. Улучшение наступило у 8 больных, но у 6 отмечались осложнения, в том числе внутримозговые кровоизлияния [7]. В начале 60-х годов J. Meyer и соавт. представили первое рандомизированное контролируемое исследование по оценке эффективности стрептокиназы у больных с прогрессирующим ИИ, которое показало, что в группе с введением препарата смертность была в 3 раза выше, чем в контрольной (35,1 и 11,1% соответственно). Авторы заключили, что терапия стрептокиназой противопоказана больным с прогрессирующим ИИ [23, 24]. В Советском Союзе первые шаги по применению ТАТ при ИИ были сделаны в первой половине 60-х годов. Е. И. Чазов и Г. В. Андреев в 1962 г. сообщили об опыте лечения одного больного ИИ [21]. В дальнейшем фибринолизин при ИИ применили в условиях скорой помощи в Свердловске [25] и Втором Московском медицинском институте [26]. Накопленный в это время опыт по применению тромболитиков и антикоагулянтов был противоречив: с одной стороны, он показывал высокую эффективность, а с другой, вызывал опасения внутримозговых кровоизлияний.

К началу 1968 г. врачи не имели убедительных данных о результатах и возможных исходах ТАТ фибринолизинем у больного с клинической картиной нарастающей

ишемии ствола мозга. На тот момент еще не существовало четких представлений о терапевтическом окне и оптимальной методике тромболизиса.

Использование антагонистов витамина К в дополнение к проведенному тромболизису и нефракционированному гепарину было смелым решением. Можно считать, что это первый на тот период времени описанный случай использования многокомпонентной антитромботической терапии при ИИ. Решение о назначении непрямых антикоагулянтов (антагонистов витамина К) на длительное время было абсолютно оправданным: пациент прожил после успешного тромболизиса еще около 7 лет.

После удачного тромболизиса в НИИ неврологии АМН СССР провели расширенное исследование по лечению больных ИИ фибринолизинем в сочетании с гепарином [10]. В этом исследовании была показана эффективность применения фибринолизин-гепариновой смеси в первые 3–6 ч от начала ИИ и определены основные показания и противопоказания к фибринолитической терапии. В то же время внедрение ТЛТ в клиническую практику было отложено вследствие отсутствия надежных методов визуализации мозга и значительной частоты геморрагических осложнений, возникавших после применения фибринолитиков. Клиническое применение тромболитических препаратов в остром периоде ИИ в США одобрено FDA только в 1996 г., Европейским агентством по оценке лекарственных средств – в 2002 г., в России – в 2005 г. [27].

В статье рассмотрен один клинический случай, документальное подтверждение которого стало доступно для исследователей через 50 лет после того, как было

принято трудное решение о проведении тромболизиса больному с прогрессирующим тромбозом артерий ствола головного мозга. Анализ истории болезни демонстрирует несколько важных положений, не потерявших актуальность.

Первое: реперфузионная революция, которая принесла фантастические успехи в коронарной кардиологии и вселила надежды на улучшение исходов для больных ИИ, создавалась учеными и исследователями, которые имели глубокие представления о патогенезе сосудистых заболеваний сердца и мозга в условиях крайне ограниченных методов лабораторной и инструментальной диагностики. Представленный случай можно считать одним из первых успешных тромболизисов при ИИ.

Второе: эффективность и безопасность фибринолизина (плазминогена, активированного трипсином) не была изучена в крупных рандомизированных исследованиях. Современные тканевые активаторы плазминогена дают более выраженный тромболитический эффект, но обладают узким терапевтическим окном. Возможно, для фибринолизина период относительно безопасного тромболизиса был шире. Тромболизис в неврологии применяется более 40 лет, но к настоящему времени в мировой литературе описано менее 10 тыс. наблюдений, что несравнимо с ситуацией в кардиологии, где счет спасенным жизням идет на миллионы. ТЛТ проводится во всем мире не более чем у 1–3% больных с ИИ. Узкое терапевтическое окно в значительной мере ограничивает число больных, которым доступен этот метод лечения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Stoll G, Kleinschnitz C, Nieswandt B. Molecular mechanisms of thrombus formation in ischemic stroke: novel insights and targets for treatment. *Blood*. 2008;112(9):3555–62. DOI: 10.1182/blood-2008-04-144758
2. Berger JS, Jordan CO, Lloyd-Jones D, Blumenthal RS. Screening for Cardiovascular Risk in Asymptomatic Patients. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;55(12):1169–77. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.09.066
3. Okseynot G.K., Nikitina S.Yu. Health in Russia. 2017 statistical book. -M.: Rosstat; 2017. - 170p. [Russian: Оксенойт Г.К., Никитина С.Ю. Здравоохранение в России. 2017: Статистический сборник. – М.: Росстат, 2017. – 170с. Доступно на: http://www.gks.ru/free_doc/doc_2017/zdrav17.pdf. ISBN 978-5-89476-448-1
4. Katan MJ, Luft A. Global Burden of Stroke. *Seminars in Neurology*. 2018;38(02):208–11. DOI: 10.1055/s-0038-1649503
5. Amarenco P, Lavallée PC, Monteiro Tavares L, Labreuche J, Albers GW, Abboud H et al. Five-Year Risk of Stroke after TIA or Minor Ischemic Stroke. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(23):2182–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712
6. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K 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(3):e46–110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158
7. Herndon RM, Meyer JS, Johnson JF, Landers J. Treatment of cerebrovascular thrombosis with fibrinolysin preliminary report. *The American Journal of Cardiology*. 1960;6(2):540–5. DOI: 10.1016/0002-9149(60)90350-7
8. Panchenko V.M. Coagulation and anticoagulation system in the pathogenesis and treatment of intravascular thrombosis. -M.: Meditsina; 1967. - 266p. [Russian: Панченко В.М. Свертывающая и противосвертывающая система в патогенезе и лечении внутрисосудистых тромбозов. - М.: Медицина, 1967. – 266с]
9. Bogolepov N.K. Coma. 2-nd ed. -M.: Medgiz; 1962. - 492p. [Russian: Боголепов Н. К. Коматозные состояния. 2-е изд., перераб. и доп. - М.: Медгиз, 1962. - 492с]
10. Shmyrev V.I., Lunev D.K. Fibrinolysis-anticoagulant therapy of cerebral thrombosis. *Journal of neurology and psychiatry S.S. Korsakov*. 1972;72(8):1121–8. [Russian: Шмырев В.И., Лунев Д.К. Фибринолизин-антикоагулянтная терапия церебральных тромбозов. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 1972;72(8):1121–8]
11. Milstone H. Factor in Normal Human Blood which participates in Streptococcal Fibrinolysis. *Journal of Immunology*. 1941;42(2):109–16
12. Kline DL. The purification and crystallization of plasminogen (fibrinolysin). *The Journal of Biological Chemistry*. 1953;204(2):949–55. PMID: 13117872

13. Sgouris JT, Inman JK, McCall KB, Hyndman LA, Anderson HD. The Preparation of Human Fibrinolysin (Plasmin). *Vox Sanguinis*. 1960;5(4):357–76. DOI: 10.1111/j.1423-0410.1960.tb03750.x
14. Kline DL, Fishman JB. Purification of components of the plasmin system. *The American Journal of Cardiology*. 1960;6(2):387–9. DOI: 10.1016/0002-9149(60)90329-5
15. Andreenko G.V. Fibrinolysis: Chemistry and physiology of the process: Clinical application of fibrinolysin. -М.: Meditsina; 1967. - 248p. [Russian: Андреев Г.В. Фибринолиз: Химия и физиология процесса: Клиническое применение фибринолизина. – М.: Медицина, 1967. - 248с]
16. Mustard JF, Murphy EA, Downie HG, Rowsell HC. Heparin and Thrombus Formation: Early Suppression and Late Enhancement. *British Journal of Haematology*. 1963;9:548–51. PMID: 14076136
17. Smirnov V.A. Treatment and prevention of cerebral circulation disorders. -М.: Meditsina; 1966. - 236p. [Russian: Смирнов В.А. Лечение и профилактика расстройств мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1966. - 236с]
18. Kudryashov B.A. Biological problems of the regulation of the liquid state of the blood and blood clotting. -М.: Meditsina; 1975. - 488p. [Russian: Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. - М.: Медицина, 1975. – 488с]
19. Sherry S, Fletcher AP, Alkajersig N, Smyrniotis FE. An approach to intravascular fibrinolysis in man. *Transactions of the Association of American Physicians*. 1957;70:288–295; discussion 295-296. PMID: 13496137
20. Fletcher AP, Sherry S, Alkajersig N, Smyrniotis FE, Jick S. The maintenance of a sustained thrombolytic state in man. II. Clinical observations on patients with myocardial infarction and other thromboembolic disorders. *Journal of Clinical Investigation*. 1959;38(7):1111–9. DOI: 10.1172/JCI103887
21. Chazov E.I., Andreenko G.V. The first experience of thrombosis therapy with domestic fibrinolysin. *Kardiologiya*. 1962;2(4):59–64. [Russian: Чазов Е.И., Андреев Г.В. Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизинном. Кардиология. 1962;2(4):59-64]
22. Sussman BJ. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *Journal of the American Medical Association*. 1958;167(14):1705–9. DOI: 10.1001/jama.1958.02990310011002
23. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF. Therapeutic thrombolysis in cerebral thromboembolism: Double-blind evaluation of intravenous plasmin therapy in carotid and middle cerebral arterial occlusion. *Neurology*. 1963;13(11):927–927. DOI: 10.1212/WNL.13.11.927
24. Meyer JS, Gilroy J, Barnhart MI, Johnson JF. Anticoagulants Plus Streptokinase Therapy in Progressive Stroke. *JAMA*. 1964;189(5):373. DOI: 10.1001/jama.1964.03070050039011
25. Shefer D.G., Khor'yakov G.I. First experience with the use of fibrinolysin in terms of ambulance. -М.: All-Union Symposium “Prevention and treatment of brain strokes»; 1965. - P. 34–35. [Russian: Шефер Д.Г., Хорьяков Г.И. Первый опыт применения фибринолизина в условиях скорой помощи. - М.: Всесоюзный симпозиум «Предупреждение и лечение мозговых инсультов», 1965. – С. 34-35]
26. Bogolepov N.K., Burd G.S. The use of fibrinolysin in ischemic stroke. *Stroke*. Issue 1. Ed. Bogolepov N.K. - М.: 2 МОЛГМИ N.I. Pirogov; 1968. - P. 159–161. [Russian: Боголепов Н.К., Бурд Г.С. Применение фибринолизина при ишемическом инсульте. Нарушения мозгового кровообращения. Выпуск 1. Под ред. Боголепова Н.К. - М.: 2 МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова; 1968. - С. 159-161]
27. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A 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(5):1655–711. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.181486

Поступила 12.04.19 (Received 12.04.19)