

Опыт комбинированной реперфузионной терапии (тромболизис и тромбэктомия) в сочетании с применением нейропротекции у пациента в остром периоде ишемического инсульта

М.А. Домашенко¹, к.м.н., В.Ю. Саморуков¹, к.м.н., Р.Л. Логвиненко¹, А.В. Араблинский¹, д.м.н., М.Ю. Максимова², профессор, М.М. Танащян², профессор

¹ ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва

² ФГБНУ НЦН, Москва

Резюме. Одним из современных направлений лечения ишемического инсульта является поиск возможностей повышения эффективности реперфузионной терапии путем ее комбинации с нейропротекцией. Приводится клиническое наблюдение, в котором продемонстрирована безопасность церебролизина, вводимого в дозе 30 мг внутривенно капельно в течение 10 дней после эффективной реперфузионной терапии (комбинация системного тромболизиса и эндоваскулярной тромбэктомии), в виде регресса выраженности неврологических нарушений с 18 до 6 баллов по шкале инсульта NIHSS.

Ключевые слова: ишемический инсульт, тромболизис, тромбэктомия, нейропротекция, церебролизин.

Для цитирования: Домашенко М.А., Саморуков В.Ю., Логвиненко Р.Л., Араблинский А.В., Максимова М.Ю., Танащян М.М. Опыт комбинированной реперфузионной терапии (тромболизис и тромбэктомия) в сочетании с применением нейропротекции у пациента в остром периоде ишемического инсульта. *Medica mente*, 2019; 5(1): 4–8. DOI: 10.25697/MM.2019.01.01.

Experience of using combined reperfusion therapy (thrombolysis and thrombectomy) in addition to neuroprotection in acute phase of ischemic stroke

M.A. Domashenko¹, V.Yu. Samorukov¹, R.L. Logvinenko¹, A.V. Arablinskiy¹, M.Yu. Maksimova², M.M. Tanashyan²

¹ Botkin Municipal Clinic, Moscow

² Research Center of Neurology, Moscow

Abstract. Combination of reperfusion therapy with neuroprotection is one of the modern possible opportunities to expand efficiency of ischemic stroke treatment. We have demonstrated clinical study of intravenous administration of 30 mg Cerebrolysin safety and efficiency at 10 day period after systemic thrombolysis and thrombectomy (decrease of speech and motor impairment evaluated by reduction in NIHSS score from 18 points to 6 points).

Key words: ischemic stroke, systemic thrombolysis, thrombectomy, neuroprotection, cerebrolysin.

For citation: Domashenko M.A., Samorukov V.Yu., Logvinenko R.L., Arablinskiy A.V., Maksimova M.Yu., Tanashyan M.M. Experience of using combined reperfusion therapy (thrombolysis and thrombectomy) in addition to neuroprotection in acute phase of ischemic stroke. *Medica mente*, 2019; 5(1): 4–8. DOI: 10.25697/MM.2019.01.01.

Стратегическими целями лечения пациентов в остром периоде тяжелого ишемического инсульта (ИИ) являются уменьшение летальности и снижение инвалидизации. Единственным обоснованным подходом для достижения указанных целей является использование различных методов реперфузии: системного тромболизиса, тромбэктомии или их комбинации в достаточно узком окне терапевтических возможностей.

Системный тромболизис – внутривенное введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rtPA) в дозе 0,9 мг/кг (максимально – 90 мг; 10% болюсно

с последующей инфузией в течение 60 мин) в первые 4,5 часа от начала ИИ в настоящий момент является «золотым стандартом» реперфузионной терапии, эффективность метода получила самый высокий уровень доказательности (класс I, уровень A) согласно европейским [1] и североамериканским [2] руководствам по ведению пациентов с острым ИИ.

Последний опубликованный метаанализ, включающий в себя данные 9 рандомизированных исследований по системному тромболизису rtPA (в дозировке 0,9 мг/кг) в течение 4,5 ч от начала ИИ [3], а также последовавший за ним анализ

индивидуальных данных пациентов этих исследований [4], охватившие более 6 тысяч пациентов, подтвердили достоверное улучшение функциональных исходов на фоне тромболитической терапии (ТЛТ), а также тот факт, что более раннее начало лечения сопряжено с лучшим клиническим эффектом.

Появление нового поколения устройств для эндоваскулярной тромбэктомии (прежде всего Solitaire) привело к революционному пересмотру тактики лечения пациентов с ИИ на фоне проксимальной окклюзии интракраниальных артерий начиная с первой половины 2015 г., когда были опубликованы результаты 5 контролируемых исследований (MR CLEAN, ESCAPE, REVASCAT, SWIFT PRIME, EXTEND IA), доказавших эффективность и безопасность комбинации системного тромболизиса rPA с последующим эндоваскулярным вмешательством (прежде всего механической тромбэкстракцией/тромбэктомией) [5–9].

В 2016 г. был проведен метаанализ индивидуальных данных 1287 пациентов, включенных в эти исследования. Подтверждена эффективность эндоваскулярных методов реперфузии вне зависимости от гендерных и расовых особенностей больных: тромбэктомия была ассоциирована с лучшим функциональным исходом по сравнению со стандартной терапией: отношение шансов 2,49 (95% доверительный интервал 1,76–3,53, $p < 0,0001$), при этом показатель эффективности ЧБНЛ (число больных, которых надо лечить) составил 2,6 [10].

Учитывая положительные результаты представленных выше исследований, в 2015 г. были обновлены рекомендации АНА-АША по лечению пациентов в остром периоде ИИ [11]. Тщательно отобранном больным с ИИ в течение первых 4,5 часов на фоне выполненной системной ТЛТ с подтвержденной окклюзией внутренней сонной артерии (ВСА) или проксимальных отделов (сегмент М1) средней мозговой артерии (СМА) рекомендовано выполнение механической тромбэкстракции с помощью стентов-ретриверов (класс I, уровень доказательности А).

Следует особо подчеркнуть, что в любой клинической ситуации у пациентов, соответствующих критериям проведения внутривенной ТЛТ, необходимо выполнение именно ее, даже в случае, если в последующем планируется выполнение эндоваскулярных реперфузионных методов лечения (класс I, уровень доказательности А) [11]. Более того, согласно данным метаанализа Mistry E.A. et al. (2017), именно комбинация системного тромболизиса с механической тромбэктомией эффективнее эндоваскулярной реперфузии без предшествующего тромболизиса. Такая комбинация дает лучшие функциональные исходы и большую частоту реканализации (технически требуется меньше попыток для ее достижения). При этом не было зарегистрировано увеличения частоты развития геморрагических осложнений при комбинации указанных методов реперфузии по сравнению с эндоваскулярной тромбэктомией без предшествующей ТЛТ [12].

В последние годы активно ведется поиск путей расширения терапевтических возможностей применения эндоваскулярной тромбэктомии у пациентов с ИИ, от момента которого прошло не более 6 ч. В 2018 г. были опубликованы результаты рандомизированных исследований DAWN [13] и DEFUSE 3 [14], на основании результатов которых в 2018 г. были рассмотрены рекомендации АНА-АША по лечению пациентов в остром периоде инсульта. Пациентам с ИИ на фоне верифицированной окклюзии интракраниального отдела ВСА или проксимального отдела СМА, удовлетворяющим критериям

включения в исследование DAWN или DEFUSE 3, поступившим в интервале от 6 до 16 ч от развития неврологической симптоматики (класс I, уровень доказательности А), а также аналогичным больным с ИИ, удовлетворяющим критериям включения в исследование DAWN, поступившим в период от 16 до 24 ч от развития неврологической симптоматики (класс IIb, уровень доказательности В), рекомендовано выполнение эндоваскулярной тромбэктомии [15].

Одним из современных научных направлений является поиск возможностей повышения эффективности реперфузионной терапии путем ее комбинации с теми или иными методами нейропротекции. При этом под нейропротекцией подразумевается любая стратегия лечения, которая защищает клетки головного мозга от гибели в результате ишемии, т. е. предотвращает, останавливает или замедляет окислительные, биохимические и молекулярные процессы, которые имеют место при развитии необратимого ишемического повреждения [16]. Следует отметить, что, несмотря на большое количество положительных результатов использования нейропротекции в экспериментальных работах, в настоящее время назначение этой категории препаратов не обоснованно в рамках доказательной медицины, поскольку в рандомизированных контролируемых исследованиях 3 фазы не была доказана эффективность ни одного из препаратов данной группы [1, 2].

Вместе с тем, имеется ряд аргументов в пользу целесообразности комбинации нейропротекции и реперфузии у пациентов в остром периоде ИИ. Так, применение rPA в комбинации с тем или иным нейропротектором может способствовать увеличению степени клинического улучшения у пациентов или позволит расширить рамки «терапевтического окна» и снизить частоту геморрагических осложнений за счет поддержания жизнеспособности нейронов в пенумбре [17]. С другой стороны, существует мнение, что неэффективность изолированного применения нейропротекторов в клинических условиях обусловлена фактическим отсутствием субстрата для их приложения (т. е. жизнеспособной ткани в пенумбре) за пределами «терапевтического окна» и использования самой по себе нейропротекции без реперфузии недостаточно для достижения значимого клинического улучшения [18]. Еще одним аргументом в пользу комбинированного лечения является тот факт, что некоторые нейропротекторы, как и реперфузионная терапия, способствуют улучшению мозгового кровотока (это касается, в частности, факторов роста и антагонистов NMDA-рецепторов) [19].

Яркой иллюстрацией указанных факторов, обосновывающих целесообразность дополнения нейропротекторов к реперфузионным методам лечения, является действие церебролизина. Церебролизин представляет собой смесь пептидов с низкой молекулярной массой и свободных аминокислот, полученных из мозга свиней. Он обладает плеiotропным механизмом действия и оказывает ряд эффектов, включая нейропротективное, нейротрофическое и нейрорегенеративное действие, блокируя ряд элементов ишемического каскада. Ряд экспериментальных работ продемонстрировали способность препарата нивелировать повышенную проницаемость гематоэнцефалического барьера, возникающую на фоне применения rPA, а также способствовать улучшению микроциркуляции в зоне ишемической полутени.

В большом количестве небольших клинических исследований с участием в общей сложности около 1500 пациентов была продемонстрирована безопасность и хорошая переносимость препарата у пациентов с острым инсультом [20, 21]

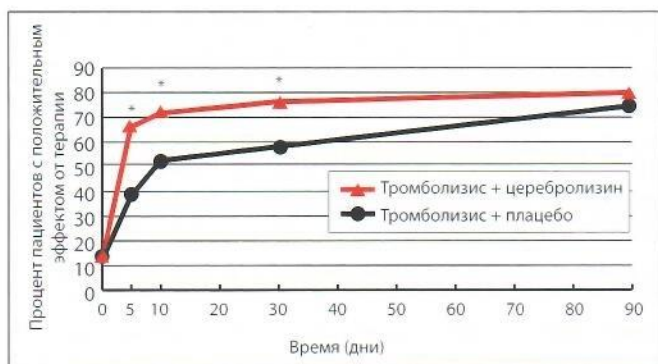


Рисунок 1.

Динамика выраженности неврологических нарушений (по шкале NIHSS) у пациентов после системного тромболизиса и его комбинации с введением церебролизина (по данным исследования CERELYSE). Под положительным эффектом от терапии понимали уменьшение выраженности неврологических нарушений на 6 и более баллов по шкале NIHSS

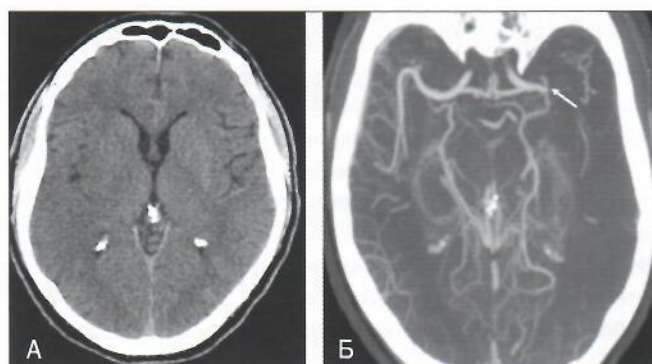


Рисунок 2.

Данные нейровизуализации пациентки при поступлении: А – по данным КТ головного мозга отсутствуют очаговые изменения вещества головного мозга; Б – по данным КТ-ангиографии визуализируются признаки окклюзии проксимального отдела левой средней мозговой артерии

наряду с улучшением двигательных и когнитивных функций и повседневной активности [20]. В крупном постмаркетинговом контролируемом исследовании CASTA, которое проводилось в 52 центрах в Азии с участием 1067 пациентов в первые сутки от начала ИИ, также удалось продемонстрировать эффект церебролизина в отношении уменьшения выраженности неврологического дефицита и восстановления повседневной активности. Подгрупповой анализ исследования CASTA выявил, что эффективность церебролизина превышала эффект плацебо у пациентов с тяжелым ИИ: в подгруппе пациентов с выраженностью неврологической симптоматики более 12 баллов по шкале NIHSS было продемонстрировано как уменьшение показателей смертности (отношение рисков 1,97), так и уменьшение инвалидизации (отношение шансов 1,27) [22].

Комбинация церебролизина и ТЛТ была изучена в исследовании CERELYSE. С одной стороны, была продемонстрирована безопасность назначения церебролизина сразу после окончания ТЛТ, а с другой стороны, добавление церебролизина приводило к более быстрому восстановлению нарушенных неврологических функций. Так, процент пациентов, ответивших на реперфузионное лечение (уменьшение выраженности неврологических нарушений на 6 и более баллов по шкале NIHSS или достижение функциональной независимости в 0–1 балл по модифицированной шкале Рэнкина), был достоверно выше на 2-й, 5-й, 10-й и 30-й день в группе церебролизина (рис. 1) [23].

Ниже приводим клинический пример совместного применения церебролизина и современных методов реперфузии у пациентки с ИИ.

Пациентка 63 лет проходила стационарное лечение в ГКБ имени С.П. Боткина с диагнозом: острое нарушение мозгового кровообращения с образованием инфаркта головного мозга в бассейне левой СМА (кардиоэмболический подтип по TOAST) с развитием сенсомоторной афазии и правосторонней гемиплегии. Ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения. ФК II. Нарушение ритма сердца: постоянная форма фибрилляции предсердий. Артериальная гипертензия.

Пациентка была доставлена в клинику спустя 290 мин после появления неврологической симптоматики. Оценка выраженности неврологических нарушений по шкале NIHSS при поступлении составила 18 баллов. При проведении КТ головного мозга очаговых изменений вещества головного мозга выявлено не было, при КТ-ангиографии была верифицирована окклюзия проксимальных отделов левой СМА (рис. 2).

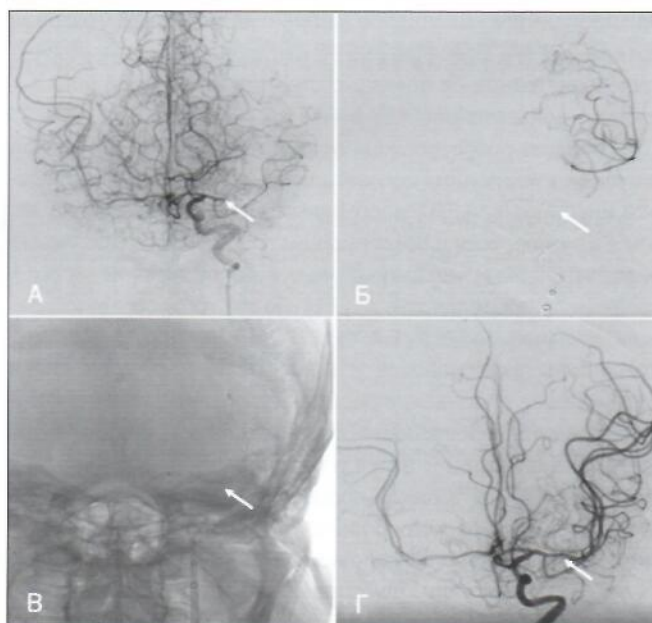


Рисунок 3.

Цифровая субтракционная церебральная ангиография и этапы реканализации левой СМА во время проведения комбинированной тромбэктомии: А – окклюзия сегмента М2 левой СМА; Б – проведение микрокатетера дистальнее участка окклюзии левой СМА; В – расправление стента-ретривера в структуре тромба левой СМА; Г – реканализация левой СМА ТICI 3

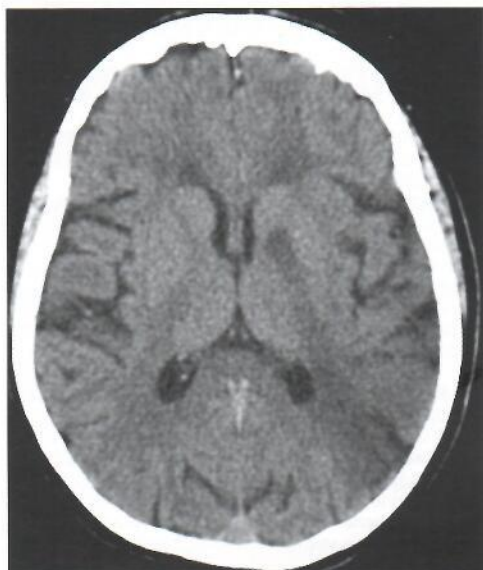


Рисунок 4.

Данные КТ головного мозга пациентки через сутки после выполнения реперфузионных методов лечения. КТ-признаки формирования зоны ишемии в теменно-височной области и подкорковых структурах левого полушария большого мозга. Отсутствуют КТ-признаки внутричерепного кровоизлияния и геморрагической трансформации инфаркта головного мозга

Пациентке была выполнена ТЛТ tPA в дозе 0,9 мг/кг с последующей комбинированной тромбэктомией (тромбоэкстракция и аспирация тромба) с достижением уровня реперфузии ТICI 3 (рис. 3).

Несмотря на технический успех эндоваскулярного вмешательства, на выполненной через сутки КТ головного мозга (рис. 4) отмечалось формирование небольшой зоны ишемии в левом полушарии большого мозга. Вместе с тем, на КТ головного мозга отсутствовали признаки геморрагических осложнений реперфузионной терапии.

Особенностью данного клинического случая являлось то, что непосредственно после окончания эндоваскулярной реперфузии и на протяжении последующих 10 суток пациентке дополнительно к назначаемой терапии (антиагрегантные препараты в течение 7 сут с переходом на пероральные антикоагулянты, базисная терапия инсульта в соответствии с рекомендациями АНА-АSА [2]) был добавлен церебролизин в дозе 30,0 мл в/в капельно. При выписке отмечался существенный регресс неврологических нарушений до элементов сенсорной афазии и легкого правостороннего гемипареза (NIHSS 6 баллов).

Данное наблюдение демонстрирует безопасность комбинации церебролизина и реперфузионной терапии при непосредственном назначении препарата после окончания эндоваскулярной реперфузии. Безусловно, необходимо проведение контролируемых исследований с целью оценки эффективности и безопасности комбинации церебролизина и современных методов реперфузии у больных с острым ИИ.

ИНСУЛЬТ
ЧМТ ДЕМЕНЦИЯ

ОДНО МГНОВЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.

В прошлом месяце Павел Иванович страдал от прогрессирования когнитивных и двигательных нарушений

Сегодня он принимает новые важные решения



Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ. ВОССОЕДИНЯ НЕЙРОНЫ

- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы
- Улучшает когнитивные функции при ДЭП/ХИМ, деменции и болезни Альцгеймера
- Предотвращает развитие когнитивных нарушений после инсульта и черепно-мозговой травмы

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматическое повреждение головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применять препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтеррах, Австрия.

При возникновении побочных реакций, в том числе не указанных в инструкции, необходимо обратиться к врачу или в представительство компании. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.



ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
107061, город Москва, Преображенская пл.,
дом 8, этаж 7, пом. XLIV, ком. 44
Телефон: +7 (495) 933 87 02, факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info@everpharma.com; www.everpharma.com

Литература

- Guidelines for Management of Ischaemic Stroke of the European Stroke Organisation, 2008. <http://www.eso-stroke.org/recommendations>
- Jauch E.C., Saver J.L., Adams H.P. et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2013; 44(3): 870–947. PMID: 23370205. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
- Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014; 384(9958): 1929–1935. PMID: 25106063. PMID: PMC4441266. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
- Lees K.R., Emberson J., Blackwell L. et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke*. 2016; 47(9): 2373–2379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.
- Berkhemer O.A., Fransen P.S.S., Beumer D. et al. A Randomized Trial of Intraarterial Treatment for Acute Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(1): 11–20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587.
- Goyal M., Demchuk A.M., Menon B.K. et al.; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 1019–1030. PMID: 25671798. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.
- Campbell B., Mitchell P., Kleinig T. et al. Endovascular Therapy for Ischemic Stroke with Perfusion-Imaging Selection. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(11): 1009–1018. DOI: 10.1056/NEJMoa1414792.
- Saver J.L., Goyal M., Bonafe A. et al.; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2285–2295. PMID: 25882376. DOI: 10.1056/NEJMoa1415061.
- Jovin T.G., Chamorro A., Cobo E. et al. Thrombectomy within 8 Hours after Symptom Onset in Ischemic Stroke. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372(24): 2296–2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780.
- Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H. et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet*. 2016; 387(10029): 1723–1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- Powers W.J., Derdeyn C.P., Biller J. et al. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment. A Guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2015; 46(10): 3020–3035. PMID: 26123479. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074.
- Mistry E.A., Mistry A.M., Nakawah M.O. et al. Mechanical Thrombectomy Outcomes With and Without Intravenous Thrombolysis in Stroke Patients. A Meta-Analysis. *Stroke*. 2017; 48(9): 2450–2456. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017320.
- Nogueira R.G., Jadhav A.P., Haussen D.C. et al. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(1): 11–21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442.
- Albers G.W., Marks M.P., Kemp S. et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(8): 708–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973.
- Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al.; American Heart Association Stroke Council. 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–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
- Ginsberg M.D. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*. 2008; 55(3): 363–389. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2007.12.007.
- Donnan G.A., Davis S.M., Parsons M.W. et al. How to make better use of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Nat. Rev. Neurol.* 2011; 7(7): 400–409. DOI: 10.1038/nrneurol.2011.89.
- Chavez J.C., Hurko O., Barone F.C., Feuerstein GZ. Pharmacologic interventions for stroke: looking beyond the thrombolysis time window into the penumbra with biomarkers, not a stopwatch. *Stroke*. 2009; 40(10): e558–563. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.559914.
- Sutherland B.A., Papadakis M., Chen R.L., Buchan A.M. Cerebral blood flow alteration in neuroprotection following cerebral ischaemia. *J. Physiol.* 2011; 589(17): 4105–4114. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.209601.
- Hong Z., Moessler H., Bornstein N., Brainin M., Heiss W.D.; CASTA-Investigators. A double-blind, placebo-controlled, randomized trial to evaluate the safety and efficacy of Cerebrolysin in patients with acute ischaemic stroke in Asia – CASTA. *Int. J. Stroke*. 2009; 4(5): 406–412. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2009.00340.x.
- Ladurner G., Kalvach P., Moessler H.; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2005; 112(3): 415–428. DOI: 10.1007/s00702-004-0248-2.
- Heiss W.D., Brainin M., Bornstein N.M., Tuomilehto J., Hong Z.; Cerebrolysin Acute Stroke Treatment in Asia (CASTA) Investigators. Cerebrolysin in patients with acute ischemic stroke in Asia: results of a double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Stroke*. 2012; 43(3): 630–636. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.628537.
- Lang W., Stadler C.H., Poljakovic Z., Fleet D.; Lyse Study Group. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind trial about safety and efficacy of combined treatment with alteplase (rt-PA) and Cerebrolysin in acute ischaemic hemispheric stroke. *Int. J. Stroke*. 2013; 8(2): 95–104. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00901.x.