

Внутривенный тромболизис при ишемическом инсульте: 10 правил для практического невролога

А.А. Кулеш¹, <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>, aleksey.kulesh@gmail.com

Д.А. Демин², <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>, demin2404@mail.ru

¹ Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

² Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4

Резюме

Внутривенный тромболизис (ВТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена на протяжении четверти века остается основным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте. Основные тенденции применения ВТ в последние годы заключаются в расширении терапевтического окна при использовании дополнительных методов нейровизуализации, уменьшении числа противопоказаний и внедрении в клиническую практику болясных форм препаратов. Проведение ВТ наибольшему числу пациентов должно рассматриваться в качестве одной из основных задач первичного сосудистого отделения. В статье представлены 10 клинических правил, которые позволяют расширить проведение ВТ при инсульте, обеспечив при этом его эффективность и безопасность: 1) проводить ВТ при подозрении на имитатор инсульта; 2) проводить ВТ пациентам старше 80 (и даже 90) лет; 3) проводить ВТ при малом, но инвалидизирующем инсульте; 4) проводить ВТ при малом вертебробазилярном инсульте и центральном остром вестибулярном синдроме; 5) проводить ВТ при окклюзии крупной артерии; 6) проводить ВТ при подозрении на лакунарный инсульт и наличии хронических изменений при нейровизуализации (лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, атрофия); 7) сокращать время «от двери до иглы», использовать тромболитические препараты с болясной формой введения; 8) использовать возможности нейровизуализации (КТ-перfusion, МР-перfusion, МРТ DWI/FLAIR) для расширения терапевтического окна; 9) обеспечить безопасность ВТ; 10) быть готовым к развитию осложнений. Увеличение частоты ВТ не должно рассматриваться как самоцель, однако интенсификация применения данного метода лечения сопряжена с совершенствованием в клинике всех направлений лечебно-диагностического процесса и улучшением исходов инсульта.

Ключевые слова: инсульт, внутривенный тромболизис, реперфузионная терапия, терапевтическое окно, стафилокиназа

Для цитирования: Кулеш А.А., Демин Д.А. Внутривенный тромболизис при ишемическом инсульте: 10 правил для практического невролога. *Медицинский совет*. 2022;16(21):175–183. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: 10 rules for the practical neurologist

Aleksey A. Kulesh¹, <https://orcid.org/0000-0001-6061-8118>, aleksey.kulesh@gmail.com

Dmitry A. Demin², <https://orcid.org/0000-0003-2670-4172>, demin2404@mail.ru

¹ Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia

² Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, 414011, Russia

Abstract

Intravenous thrombolysis (IT) with recombinant tissue plasminogen activator has remained the main method of reperfusion therapy in ischaemic stroke for a quarter of a century. The main trends in the use of IT in recent years are the expansion of the therapeutic window using additional methods of neuroimaging, reducing the number of contraindications and introduction into clinical practice of bolus forms of drugs. Providing IT to the largest number of patients should be considered a major challenge for the primary vascular department. This article presents 10 clinical rules for extending IT in stroke while ensuring its efficacy and safety: 1) conduct IT in suspected stroke; 2) conduct IT in patients over 80 (and even 90) years of age; 3) conduct IT in minor but disabling stroke; 4) conduct IT in minor vertebrobasilar stroke and central acute vestibular syndrome; 5) perform IT in cases of large artery occlusion; 6) perform IT in suspected lacunar stroke and chronic neuroimaging changes (lacunas, white matter hyperintensity, atrophy); 7) reduce door-to-needle time, use thrombolytics with bolus administration; 8) use neuroimaging options (CT perfusion, MR perfusion, MR DWI/FLAIR) to expand the therapeutic window; 9) ensure the safety of IT; 10) be prepared for complications. Increasing the frequency of IT should not be seen as a goal, but intensifying the use of this method of treatment is associated with the improvement of all areas of the diagnostic and treatment process in the clinic and the improvement of stroke outcomes.

Keywords: stroke, внутривенный тромболизис, реперфузионная терапия, терапевтическое окно, стафилокиназа

For citation: Kulesh A.A., Demin D.A. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: 10 rules for the practical neurologist. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(21):175–183. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Внутривенный тромболизис (ВТ) рекомбинантным тканевым активатором плазминогена (rtPA) на протяжении четверти века остается основным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте (ИИ) [1]. Несмотря на то что в рутинную клиническую практику постепенно входят другие методы реперфузии и реканализации, в числе которых механическая тромбэктомия (МТ) [2, 3], экстренное стентирование [4] и каротидная эндартерэктомия [5], ВТ продолжает активно применяться как самостоятельно, так и в сочетании с данными методами. Несомненно, ВТ является наиболее доступной реперфузионной методикой, реализация которой требует минимального оснащения и возможна в рамках телемедицинских технологий [6]. Упрощение проведения ВТ в последние годы связано с введением в рутинную практику болюсных форм тромболитических препаратов [7, 8]. Проведение ВТ наибольшему числу пациентов должно рассматриваться в качестве одной из основных задач первичного сосудистого отделения. В региональных сосудистых центрах ВТ является первым этапом реперфузионной терапии. В данной статье в виде 10 правил представлено мнение авторов о том, как увеличить частоту проведения ВТ в рутинной клинической практике.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Опубликованные в 2021 г. рекомендации по ВТ Европейского общества инсульта позволяют судить о последних достижениях в области реперфузионной терапии инсульта и потенциальных возможностях их практического применения. Однако непосредственное внедрение этих подходов в ежедневную работу должно проводиться осторожно, по мере накопления опыта ВТ в конкретной клинике [9] (*таблица*).

Далее представлены 10 клинических правил, которые, на наш взгляд, позволят расширить проведение ВТ при инсульте, обеспечив при этом его эффективность и безопасность.

1. Проводить ВТ при подозрении на имитатор инсульта. У 15–25% пациентов, обратившихся в стационар с подозрением на инсульт, имеет место его «маска». В условиях приемного отделения далеко не всегда возможно исключить инсульт или ТИА, даже при проведении МРТ, КТ-ангиографии и КТ-перфузии [10]. Основными имитаторами инсульта выступают эпилепсия, мигрень, периферическое головокружение, транзиторная глобальная амнезия, синдром задней обратимой энцефалопатии, дисметаболические синдромы, мононевропатии и функциональное неврологическое расстройство [11].

При корректной постановке диагноза у 1,8–3,5% пациентов, получивших ВТ по поводу подозрения на ИИ, в итоге окажется имитатор инсульта. При этом частота симптомной геморрагической трансформации (ГТ) составляет всего 0,4–1% [12, 13]. Подсчитано, что дополнительные 15 мин обследования нанесут вред 99 пациентам с инсультом/ТИА и позволят идентифицировать «маску» инсульта только у одного больного [11]. Поэтому с учетом безопасности ВТ при «масках» инсульта излишний диагностический поиск нецелесообразен, и при подозрении на ИИ должен быть выполнен ВТ.

Более серьезной проблемой являются «хамелеоны» инсульта – ситуации, когда из-за атипичных симптомов первичное обследование является ложноотрицательным в отношении ИИ/ТИА, в результате чего не проводится необходимое лечение, в т. ч. ВТ. К «хамелеонам» относятся изменение психического статуса, головокружение, псевдопериферические парезы, экстрапирамидные нарушения и головная боль [11, 14]. Показано, что правильно поставленный диагноз позволил бы каждому четвертому пациенту с «хамелеоном» инсульта получить ВТ [15]. Таким образом, как и в случае с имитаторами инсульта, при наличии высоких клинических подозрений в отношении сосудистой причины симптомов безопаснее провести тромболитическую терапию. При сомнениях в диагнозе также можно выполнить короткий протокол МРТ (DWI, FLAIR, T2* +/- TOF), после чего провести ВТ.

2. Проводить ВТ пациентам старше 80 (и даже 90) лет. Несмотря на то что во многих исследованиях доказана эффективность и безопасность ВТ у пациентов старческого возраста, в рутинной практике сохраняются опасения в отношении целесообразности реперфузионной терапии в этой возрастной группе из-за риска симптомной ГТ. Известно, что отношение шансов достижения результата модифицированной шкалы Рэнкин (mRS) 0–1 балл при проведении ВТ пациентам старше 80 лет составляет 1,56, тогда как в возрастной группе ≤ 80 лет – 1,25 (без достоверных различий) [16]. При этом риск развития внутримозгового кровоизлияния (ВМК) у пациентов старше 80 лет не превышает такового для более молодых больных [17]. Более того, проведение ВТ относительно безопасно с точки зрения развития симптомной ГТ и у пациентов старше 90 лет (частота 6,1%) [18]. Именно поэтому проведение ВТ рекомендуется пациентам старше 80 лет, поступившим в первые 4,5 ч от развития симптомов инсульта [9], и возраст как таковой не должен служить поводом для отказа от ВТ (*рис. 1*).

Пациентка 91 года, ранее себя полностью обслуживавшая (mRS 1 балл), доставлена в клинику через 3 ч от дебюта симптомов. При поступлении отмечалась тяжелая моторносенсорная афазия и правосторонняя

● **Таблица.** Основные рекомендации Европейского общества инсульта 2021 г. по проведению внутривенного тромболизиса

● **Table.** Main European Stroke Organization 2021 guidelines on intravenous thrombolysis

Ситуация	Внутривенный тромболизис показан?
Позднее терапевтическое окно	
4,5–9 ч терапевтическое окно (неизвестное время), только нативная КТ	Нет
4,5–9 ч терапевтическое окно (неизвестное время), оценка перфузионного несоответствия при помощи КТ или МРТ ¹ ; МТ не показана или не планируется	Да
Инсульт при пробуждении (неизвестное время), время последнего контакта более 4,5 ч, наличие DWI/FLAIR несоответствия, МТ не показана или не планируется	Да
Инсульт при пробуждении (неизвестное время), время от середины сна менее 9 ч, наличие КТ- или МРТ-несоответствия ¹ , МТ не показана или не планируется	Да
4,5 ч терапевтическое окно	
Старше 80 лет	Да
Полиморбидность, синдром старческой астении, функциональные нарушения до инсульта	Да
Малый инвалидизирующий инсульт	Да
Малый неинвалидизирующий инсульт без окклюзии крупной артерии	Нет
Малый неинвалидизирующий ² инсульт с окклюзией крупной артерии	Да
Быстрый регресс симптомов, но сохраняется инвалидизирующий дефицит	Да
Тяжелый инсульт (NIHSS > 25)	Да
Тяжелый инсульт, ранние признаки ишемии > 1/3 бассейна средней мозговой артерии или ASPECTS < 7	Индивидуально
Гликемия > 22 ммоль/л	Да
Число тромбоцитов неизвестно, нет оснований ожидать тромбоцитопении	Начать до получения результата
Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе	Индивидуально ³
Более 10 церебральных микротромбозов по данным ранее проведенной МРТ	Нет; проведение МРТ не нужно
Невыраженная гиперинтенсивность белого вещества	Да
Выраженная гиперинтенсивность белого вещества	Да
Неразорвавшаяся аневризма церебральных артерий	Да
Ишемический инсульт в последние 3 мес.	Индивидуально ⁴
Судороги в дебюте, нет подозрения на «маску» инсульта и черепно-мозговую травму	Да
Изолированная цервикальная диссекция	Да
Инфаркт миокарда с подъемом ST (>6 ч) в течение 7 дней	Нет
Инфаркт миокарда без подъема ST в последние 3 мес.	Да
Подтвержденный или предполагаемый инфекционный эндокардит	Нет

Примечания.

¹ Автоматизированная оценка несоответствия:

- Объем ядра инфаркта ($rCBF < 30\%$ (КТ-перфузия) или $ADC < 620 \text{ mm}^2/\text{s}$ (DWI)) < 70 мл)

- Отношение объема зоны критической гипоперфузии ($T_{max} > 6$ с (перфузионная КТ или МРТ) к объему ядра > 1,2)

- Объем зоны несоответствия > 10 мл.

² Изолированная легкая афазия (пациент может осмысленно общаться), изолированный парез лицевой мускулатуры, легкая корковая слабость в кисти (особенно недоминантная: NIHSS = 0), легкий гемипарез, гемигипестезия, и/или сочетание и легкая гемиплегия (пациент способен передвигаться).

³ Внутривенный тромболизис возможен при значительной давности кровоизлияния, его травматическом характере, САК с выключенной аневризмой, медикаментозном внутричерепном кровоизлиянии.

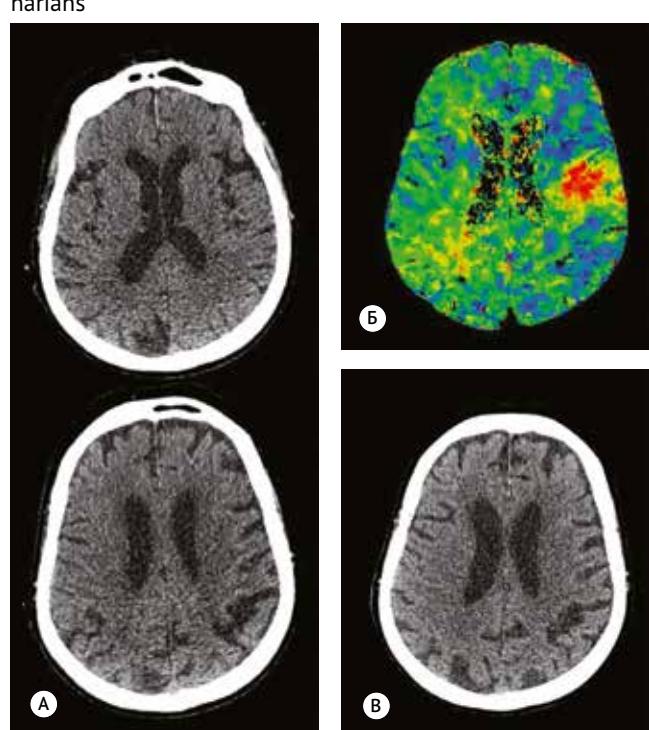
⁴ Внутривенный тромболизис возможен после малого инфаркта, >1 мес., при хорошем восстановлении.

гемиплегия (NIHSS 17 баллов). По данным нативной КТ головного мозга острых изменений не выявлено – ASPECTS 10 баллов (рис. 1A). КТ-перфузационное исследование позволило визуализировать зону пенумбрьи в бассейне левой средней мозговой артерии (рис. 1B, карта T_{max}). По результатам КТ-ангиографии крупные артерии проходимы, таким образом, тромбэктомия не была показана. Выполнена внутривенный тромболизис алтеплазой в дозе 0,9 мг/кг с положительным эффектом в виде улучшения речи и нарастания силы в правых конечностях до 4 баллов по MRC. На контрольной КТ (рис. 1B) очаг инфаркта не визуализирован. В ходе обследования выявлена фибрилляция предсердий, инициирован прием антикоагулянтной терапии.

3. Проводить ВТ при малом, но инвалидизирующем инсульте. Понятие «малый инсульт» имеет большое практическое значение, т. к. с ним связано решение вопроса о проведении ВТ, МТ, а также назначении двойной анти тромбоцитарной терапии. Около половины случаев ИИ изначально представлены малым неврологическим дефицитом (обычно определяется как NIHSS < 5), однако каждый третий пациент при этом имеет плохой функциональный исход или умирает [19, 20], поэтому целесообразно выделять малый инвалидизирующий и неинвалидизирующий дефицит. Общепринятого определения малого инвалидизирующего инсульта не существует. Согласно дефиниции, использованной в исследовании PRISMS, инвалидизирующий дефицит при его сохранении не позволит пациенту справляться с бытовыми задачами или вернуться к работе [21]. Таким образом, квалификация симптомов у каждого пациента должна

● **Рисунок 1.** Пример внутривенного тромболизиса у пациентов-октогенариев

● **Figure 1.** Example of intravenous thrombolysis in octogenarians



выполняться индивидуально, с учетом его профессии (если пациент работает) и уровня повседневной активности (если находится на пенсии).

В метаанализе J. Emberson et al. показано, что пропорциональная польза от ВТ не различается в зависимости от выраженности неврологического дефицита [22]. Проведение ВТ пациентам с NIHSS ≤ 5 баллов безопасно и сопряжено с развитием симптомного ВМК лишь в 1,8% случаев [23]. Однако при малом неинвалидизирующем инсульте без окклюзии крупной артерии проведение ВТ нецелесообразно по причине отсутствия пользы и повышения риска кровоизлияния [21]. Кроме того, ВТ, как правило, нецелесообразен у пациентов с минимальным дефицитом (NIHSS 0 и 1 балл) [24]. При принятии решения о непроведении ВТ при малом инсульте целесообразно назначение двойной антитромбоцитарной терапии [9].

4. Проводить ВТ при малом вертебробазилярном инсульте и центральном остром вестибулярном синдроме. Использование шкалы NIHSS, предназначеннной в первую очередь для каротидного инсульта, недооценивает тяжесть неврологического дефицита у пациентов с вертебробазилярным инсультом (ВБИ): 71% пациентов с ВБИ имеют результат NIHSS ≤ 4 балла и 15% из этих больных характеризуются неблагоприятным функциональным исходом. Подходящий для идентификации пациентов с потенциально неблагоприятным функциональным исходом инсульта порог NIHSS при ВБИ составляет 2 балла, что в два раза ниже, чем при каротидном инсульте [25]. Поэтому результат NIHSS не должен использоваться в качестве решающего критерия при принятии решения о ВТ у пациентов с ВБИ, и термин «малый инсульт» не подходит для данной категории пациентов. Одним из способов решения проблемы недооценки тяжести ВБИ является использование шкалы eNIHSS (expanded NIHSS), в которой модифицированы три пункта: горизонтальные движения глаз (1 балл за нистагм и/или синдром Горнера), поражение черепных нервов (3 балла за парез мягкого неба или девиацию языка) и атаксия в конечностях (1 балл за неустойчивость в позе Ромберга, 2 балла за туловищную атаксию или ретро- или латеропульсию) [26].

Мы считаем, что при ВБИ всегда стоит склоняться к проведению ВТ, т. к., с одной стороны, велик риск прогрессирования инсульта [27], с другой – ВТ при ВБИ сопряжен с двукратно меньшим риском симптомной ГТ в сравнении с каротидным инсультом при одинаковом функциональном исходе [28] и частоте раннего неврологического ухудшения [29].

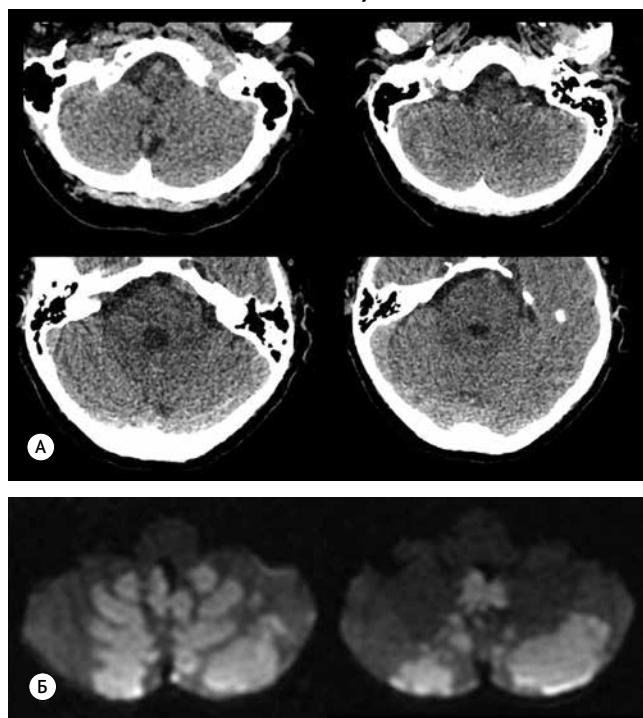
Наибольшие трудности в клинической практике вызывает наличие у пациента изолированного головокружения. Для определения диагностической и лечебной тактики первостепенно важно уже в приемном отделении дифференцировать периферический (как правило, вследствие вестибулярного неврита) и центральный (как правило, вследствие инсульта) острый вестибулярный синдром. С этой целью целесообразно использовать диагностический алгоритм HINTS+ (нистагм, косая девиация, импульсный тест поворота головы, слух) или STANDING (нистагм,

импульсный тест поворота головы, атаксия) [30]. Решение о проведении ВТ у пациентов с центральным острым вестибулярным синдромом может основываться на наличии тяжелых вестибулярных симптомов, грубой туловищной атаксии, стеноза или окклюзии ассоциированной артерии, а также гипоперфузии по данным КТП (рис. 2) [31].

Пациентка 61 года, имеющая в анамнезе артериальную гипертензию и мигрень, поступила в клинику через 2 ч от начала симптомов – интенсивная пульсирующая цефалгия в затылочной и правой височной областях, головокружение, тошнота и рвота. При объективном осмотре отмечался горизонтальный взор-индуцированный нистагм и выраженная туловищная атаксия (женщина не могла стоять и ходить без опоры). Результат по шкале NIHSS – 0 баллов. Нативная КТ без острых изменений (рис. 2A). Принято решение не проводить внутривенный тромболизис и назначить антитромбоцитарную терапию. В течение последующих суток у пациентки сохранялось выраженное головокружение, головная боль и атаксия, появилась дисметрия в левых конечностях. На МРТ через сутки визуализированы инфаркты в бассейнах обеих задних мозжечковых артерий (рис. 2B, DWI). В течение 5 дней симптомы разрешились, что мы связываем с уникальным паттерном инфаркта – в результате особенности анатомии в виде отхождения задних нижних мозжечковых артерий от одной позвоночной развилось симметричное поражение мозжечка, обеспечившее быстрое восстановление вестибулярного тонуса. В процессе обследования выявлена фибрилляция предсердий, назначен пероральный антикоагулянт.

● **Рисунок 2.** Пример принятия ошибочного решения в вопросе необходимости внутривенного тромболизиса

● **Figure 2.** Example of making an erroneous decision about the need for intravenous thrombolysis



5. Проводить ВТ при окклюзии крупной артерии.

Усредненная частота полной или частичной реканализации при ВТ составляет 33% и зависит от локализации тромба: 52% – при дистальной окклюзии средней мозговой артерии, 35% – при проксимальной окклюзии средней мозговой артерии, 13% – при окклюзии внутренней сонной или базилярной артерии [32]. Известно, что наличие симптома гиперденсной средней мозговой артерии на первоначальной КТ является предиктором плохого исхода после ВТ, однако не повышает риск развития симптомной ГТ [33]. Несомненно, что по возможности ВТ при проксимальной окклюзии крупных артерий должен дополняться МТ. Пациенты с неврологическим улучшением в течение 2 ч после ВТ и реканализацией артерии характеризуются наиболее высокими шансами достижения функциональной независимости. Однако даже без достижения реканализации наличие неврологического улучшения остается предиктором функционального восстановления [34], поэтому отсутствие возможности эндоваскулярного лечения не должно служить поводом для отказа от ВТ при наличии окклюзии крупной артерии.

Метаанализ исследований MR CLEAN, ESCAPE, EXTEND IA, SWIFT PRIME и REVASCAT показал, что комбинация «ВТ с МТ» (терапия моста, или “bridging-therapy”) позволяет расширить терапевтическое окно реперфузионной терапии до 6 ч [35]. Метаанализ данных 7 191 пациента показал, что в сравнении с первичной МТ терапия моста ассоциирована с лучшим функциональным исходом, более низкой смертностью и более высокой частотой реканализации без повышения риска геморрагических осложнений [36], что подчеркивает нецелесообразность отказа от ВТ при планировании МТ в большинстве ситуаций. В недавно опубликованных РКИ SWIFT DIRECT [37] и DIRECT-SAFE [38] не было доказано, что МТ в качестве единственного метода не уступает этапной реперфузионной терапии. Ранее в рекомендациях по острому инсульту АНА/ASA 2019 было указано, что пациенты, которым показан ВТ, должны его получить, даже если планируется МТ (класс Ia) [39]. В соответствии с рекомендациями ESO-2022, если пациенту показана и МТ, и ВТ, оба метода должны быть применены как можно раньше. При этом МТ не должна препятствовать инициации ВТ, тогда как ВТ не должен задерживать МТ [40].

6. Проводить ВТ при подозрении на лакунарный инсульт и наличии хронических изменений при нейровизуализации (лакуны, гиперинтенсивность белого вещества, атрофия). Существует устойчивое мнение, что при лакунарном инсульте ВТ малоэффективен. При этом клинической особенностью лакунарного инсульта является развитие раннего ухудшения неврологического статуса у 37% пациентов [41]. Лакунарный инсульт чаще проявляется одним из пяти лакунарных синдромов: гемигипестезия с гемипарезом, изолированная гемигипестезия, изолированный гемипарез, синдром «дизартрия – неловкая кисть» и атактический гемипарез [42], ни один из которых, однако, не может служить надежным критерием данного патогенетического подтипа. У 9 из 10 пациентов

лакунарный инсульт обусловлен церебральной микроangiопатией, однако в каждом десятом случае заболевание связано с другими механизмами, ведущий из которых – интракраниальный атеросклероз [41]. На основании данных регистра SITS показано, что ВТ при лакунарном инсульте ассоциирован с лучшим функциональным исходом по сравнению с его непроведением и меньшим числом симптомных ГТ по сравнению с нелакунарным инсультом [43]. Поэтому даже если лакунарный инсульт верифицирован при поступлении при помощи МРТ, это не должно препятствовать проведению ВТ.

Наличие хронических сосудистых изменений головного мозга нередко служит поводом для непроведения ВТ из-за потенциального риска геморрагических осложнений. Известно, что наличие старых инфарктов повышает вероятность симптомного ВМК, а шанс достижения отличного функционального исхода снижается при выраженной гиперинтенсивности белого вещества (лейкоареоз), атрофии и старых инфарктов. Однако ни один из нейровизуализационных маркеров не модифицирует эффект ВТ [44]. Наличие данных признаков не должно служить причиной отказа от ВТ, но обуславливает необходимость более тщательного мониторинга и контроля АД.

7. Сокращать время «от двери до иглы», использовать тромболитические препараты с болюсной формой введения. Задержка проведения ВТ на каждые 20 мин сопряжена с увеличением показателя NNT (The Number Needed to Treat) на 1 [45], тогда как снижение времени «от двери до иглы» на 15 мин сопровождается значительным уменьшением длительности госпитализации и госпитальной летальности [46]. Именно поэтому время «от двери до иглы» является первостепенным параметром, на который следует обратить внимание при улучшении качества оказания медицинской помощи пациентам с ИИ. Известно, что внедрение системы менеджмента качества при ИИ позволяет не только снизить время «от двери до иглы» практически в два раза, но и сократить длительность госпитализации, увеличить оборот койки, улучшить краткосрочный и долгосрочный исход заболевания, а также уменьшить частоту ГТ и госпитальную летальность [47]. Так, внедрение системы менеджмента качества в неврологическом отделении ГАУЗ ПК ГКБ №4 позволило за период с 2014 по 2021 г. повысить долю пациентов, которым проведен ВТ, с 1,6 до 19,6% и снизить частоту симптомных ГТ < 1%.

Основные стратегии снижения времени «от двери до иглы» включают: предупреждение стационара; внедрение внутрибольничного клинического протокола реперфузионной терапии; внутрибольничную логистику; прямую транспортировку пациента на КТ/МРТ; выполнение остальных диагностических мероприятий (рентгенография легких, электрокардиография, ультразвуковые исследования) у кровати пациента в ПИТ/БРИТ; использование болюсных тромболитиков; интерпретацию результатов нейро- и ангиовизуализации прямо в кабинете КТ/МРТ; отказ от ожидания результатов анализа крови на количество тромбоцитов и МНО при отсутствии анамнестических/клинических подозрений на коагулопатию.

Использование болясных форм тромболитиков дает возможность проводить ВТ непосредственно в кабинете КТ, что особенно актуально для пациентов с окклюзией крупной артерии, которых необходимо незамедлительно транспортировать в рентгеноперационную. В 2018 г. в исследовании EXTEND-IA TNK было показано, что введение болясного тромболитика тенектеплазы перед МТ ассоциировано с более высокой частотой реперфузии и лучшим функциональным исходом в сравнении с алтеплазой у пациентов с ИИ, получивших лечение в первые 4,5 ч от момента развития инсульта [7], после чего данный вариант реперфузионной терапии нашел отражение в рекомендациях АНА/АСА 2019 г. [39].

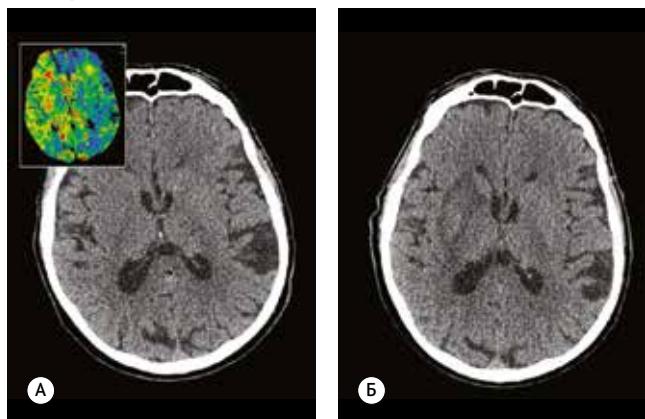
В России перспективным препаратом для ВТ при ИИ является неиммуногенная стафилокиназа (Фортелизин®), использование которой, как показывает практика, позволяет существенно снизить время «от двери до иглы» и улучшить результаты реперфузионной терапии. В РКИ FRIDA (n = 385) показано, что применение в первые 4,5 ч от момента развития ИИ стафилокиназы в дозе 10 мг ассоциировано с благоприятным функциональным исходом (mRS 0–1) через 90 дней у 50% пациентов в сравнении с 40% пациентов, которым вводилась алтеплаза в дозе 0,9 мг/кг (p non-inferiority < 0,0001). Симптомные ВЧК развились у 3% пациентов в группе стафилокиназы и у 8% пациентов в группе алтеплазы (p = 0,087). Смертность через 3 мес. и число серьезных нежелательных явлений не отличались [8]. Иллюстрация применения неиммуногенной стафилокиназы при ИИ представлена на рис. 3.

Пациент 80 лет был доставлен в стационар через 3 ч от дебюта симптомов. В неврологическом статусе при поступлении отмечался синдром игнорирования и выраженный левосторонний гемипарез (до 1 балла по MRC), NIHSS составил 18 баллов. Нативная КТ головного мозга без острых изменений – ASPECTS 10 баллов, по данным КТ-перфузии – пенумбра в бассейне правой СМА (рис. 3А). В кабинете КТ выполнен внутривенный тромболизис неиммуногенной стафилокиназой в дозе 10 мг. В динамике отмечено нарастание силы в левых конечностях (3 балла по MRC) и уменьшение выраженности неглекта. На контрольной КТ визуализирован инфаркт в области правой склерупы с бессимптомной геморрагической трансформацией – геморрагический инфаркт 1-го типа (рис. 3Б).

8. Использовать возможности нейровизуализации (КТ-перфузия, МР-перфузия, МРТ DWI/FLAIR) для расширения терапевтического окна. ВТ является времязависимой методикой: шансы на достижение благоприятного функционального исхода повышаются в 1,75 раза для первых 3 ч ИИ, в 1,25 раза для интервала 3–4,5 ч, тогда как после 4,5 ч польза от лечения нивелируется. Данная пропорциональная времени польза не зависит от возраста и тяжести инсульта [22]. Терапевтическое окно для проведения ВТ в большинстве стран, включая Россию, ограничено 4,5 ч. Однако у 20–25% пациентов время развития симптомов неизвестно (ночной инсульт или афазия при поступлении) [48]. В последние 10 лет

● **Рисунок 3.** Пример внутривенного тромболизиса с помощью неиммуногенной стафилокиназы

● **Figure 3.** Example of intravenous thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase



предпринято несколько РКИ, в которых пациентов отбирали для проведения ВТ на основании нейровизуализационных биомаркеров – оценки пенумбры (КТ-перфузия или МРТ-перфузия) или DWI/FLAIR несоответствия, характеризующих т. н. «тканевые часы» или соотношение ядра инфаркта и вещества мозга, находящегося в зоне риска [49, 50]. Последний подход доказал свою эффективность в исследовании WAKE-UP [50], после чего в клинических рекомендациях появилась возможность проведения ВТ при неизвестном времени развития симптомов и соблюдении критериев WAKE-UP (АНА/АСА 2019 [39], ESO 2021 [9]).

Основываясь на отборе пациентов на ВТ с помощью МРТ- или КТ-перфузии, исследование EXTEND также показало лучшие функциональные результаты у пациентов, получавших алтеплазу, в случае «ночного» ИИ, а также в терапевтическом окне 4,5–9 ч [51]. Метаанализ индивидуальных данных пациентов B. Campbell et al. в 2019 г. показал, что у пациентов с неизвестным временем развития инсульта или временем окна 4,5–9 ч от его дебюта, имеющих перфузионное несоответствие, ВТ алтеплазой позволяет достичь лучшего функционального исхода по сравнению со стандартной терапией [49]. В клинических рекомендациях по ВТ при ИИ ESO 2021 г. указано, что пациентам с ИИ с известным временем развития симптомов, которое находится в диапазоне от 4,5 до 9 ч, рекомендуется проведение ВТ при наличии данных КТ- или МРТ-оценки перфузионного несоответствия, если не показана/не планируется МТ [9]. Проведение ВТ в расширенном терапевтическом окне все больше входит в рутинную клиническую практику в разных странах. Так, в недавнем исследовании, проведенном на базе университетского сосудистого центра в Германии, показано, что проведение ВТ при неизвестном времени развития инсульта под контролем КТ и МРТ безопасно; при этом использование КТ связано с меньшей потерей времени [52]. Таким образом, расширение терапевтического окна ВТ на основании КТ- и/или МРТ-оценки жизнеспособности ткани головного мозга представляется ближайшей перспективой, в т. ч. в нашей стране.

9. Обеспечить безопасность ВТ. rtPA повышает риск развития ГТ как вследствие тромболитического, так и нетромболитического действия [1]. Согласно классификации ECASS, ГТ может быть представлена геморрагическими инфарктами 1-го и 2-го типа, а также паренхиматозным кровоизлиянием 1-го и 2-го типа. С практической точки зрения принципиально важно выделять симптомную ГТ, которая сопровождается неврологическим ухудшением или приводит к смерти пациента, и бессимптомную ГТ [53]. Частота развития паренхиматозных гематом при ВТ составляет в среднем 6% [54], хотя анализ рутиной клинической практики демонстрирует значительно более низкий показатель (около 1%) [55].

Для снижения риска ГТ после ВТ необходимо учитывать и по возможности контролировать факторы риска, к которым относятся пожилой возраст, тяжесть инсульта, гипергликемия, артериальная гипертензия, тромбоцитопения, низкий результат по шкале ASPECTS, наличие инфаркта на первоначальной КТ и его размер, гиперинтенсивность белого вещества, сахарный диабет, фибринлязия предсердий, почечная недостаточность, прием антитромбоцитарных препаратов и др. [54]. С практической точки зрения наиболее важен контроль АД до, во время и после ВТ. В соответствии с рекомендациями ESO 2021 г., пациентам с ИИ, которым показан ВТ (в т. ч. в сочетании с МТ), рекомендуется поддержание АД < 185/110 мм рт. ст. до болюса и < 180/105 мм рт. ст. после болюса, а также в течение 24 ч после инфузии алтеплазы. При этом снижение систолического АД до 130–140 мм рт. ст. в течение первых 72 ч заболевания не рекомендуется [56].

10. Быть готовым к развитию осложнений. При возникновении симптомного ВМК в течение 24 ч после ВТ необходимо прекратить введение тромболитика, оценить лабораторные показатели (общий анализ крови, МНО, АЧТВ, фибриноген, совместимость), незамедлительно выполнить КТ головного мозга, ввести криопреципитат (10 ЕД в виде инфузии в течение 10–30 мин; ввести дополнительную дозу при уровне фибриногена < 1,5 г/л), ввести транексамовую кислоту в дозе 1 000 мг в виде инфузии в течение 10 мин или аминокапроновую кислоту 4–5 г в виде инфузии в течение 1 ч, затем 1 г в час до контроля кровотечения; получить консультацию нейрохирурга для решения вопроса по оперативному лечению [39].

Другим возможным осложнением ВТ является ангиоэдема, которая развивается у 0,4–5,1% и обычно прояв-

ляется оролингвальным отеком, но может привести к обструкции верхних дыхательных путей и анафилактическому шоку. К основным факторам риска ангиоэдемы относятся женский пол и прием ингибиторов АПФ до инсульта [57, 58]. При возникновении ангионевротического отека необходимо прекратить введение тромболитика; обеспечить проходимость дыхательных путей; решить вопрос о необходимости эндотрахеальной интубации; ввести метилпреднизолон в дозе 125 мг, дифенгидрамин 50 мг, ранитидин 50 мг или фамотидин 20 мг; при дальнейшем прогрессировании отека ввести адреналин (0,1%, 0,3 мл подкожно) [39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Внедрение современных диагностических алгоритмов и опора на данные актуальных исследований может позволить увеличить число процедур ВТ в условиях острого ИИ. При этом интенсификация применения данного метода, как известно, сопряжена с совершенствованием всех направлений лечебно-диагностического процесса. Несомненным трендом в проведении ВТ в наши дни является персонифицированный подход к терапии. Понимание особенностей патогенеза и течения заболевания позволяет обоснованно принимать решение о введении тромболитических препаратов в конкретной клинической ситуации.

В итоге клиническая ниша тромболизиса простирается от малого инсульта до случаев окклюзии крупной артерии с тяжелыми симптомами. Конечно, в последней ситуации ВТ должен выступать лишь первым этапом реперfusionной терапии с незамедлительным эндоваскулярным лечением. Важной практической задачей при проведении ВТ является укорочение времени «от двери до иглы». В этом отношении несомненным преимуществом обладают болюсные формы тромболитиков, из которых в России разрешена неиммуногенная стафилокиназа. Несмотря на относительную безопасность ВТ, его проведение изредка чревато развитием ГТ или ангиоэдемы. Учет и коррекция факторов риска, а также незамедлительные меры в ответ на развитие осложнения позволяют минимизировать негативные эффекты терапии.

Поступила / Received 12.08.2022

Поступила после рецензирования / Revised 31.08.2022

Принята в печать / Accepted 02.09.2022



Список литературы / References

- Pan Y, Shi G. Silver Jubilee of Stroke Thrombolysis With Alteplase: Evolution of the Therapeutic Window. *Front Neurol.* 2021;12:593887. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.593887>.
- Albers G.W, Marks M.P, Kemp S, Christensen S, Tsai J.P, Ortega-Gutierrez 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713973>.
- Nogueira R.G, Jadhav A.P, Haussen D.C, Bonafe A, Budzik R.F, Bhuvu P. 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. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1706442>.
- Grigoryan M, Haussen D.C, Hassan A.E, Lima A, Grossberg J, Rebello L.C. et al. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusions: Large Multicenter Series and Systematic Review. *Cerebrovasc Dis.* 2016;41(5–6):306–312. <https://doi.org/10.1159/000444069>.
- Brinster C.J, Sternbergh W.C. 3rd. Safety of urgent carotid endarterectomy following thrombolysis. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2020;61(2):149–158. <https://doi.org/10.23736/S0021-9509.20.11179-0>.
- Barkova T.V, Alasheev A.M, Belkin A.A, Prazdnichkova E.V, Beltsova L.L. The efficacy and safety of telethrombolytic in a newly opened stroke unit. *Zh Nevrol Psichiatr Im S S Korsakova*. 2018;118(12–2):70–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jneuro201811812270>.
- Campbell B.C.V, Mitchell P.J, Churilov L, Yassi N, Kleiring T.J, Dowling R.J. et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med.* 2018;378(17):1573–1582. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716405>.
- Gusev E.I, Martynov M.Y, Nikonorov A.A, Shamalov N.A, Semenov M.P, Gerasimets E.A. et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4–5 h after symptom

- onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol.* 2021;20(9):721–728. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6).
9. Berge E, Whiteley W, Audebert H, De Marchis G.M, Fonseca A.C, Padiglioni C. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):I–LXII. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>.
 10. El-Wahsh S., Dunkerton S., Ang T., Winters H.S., Delcourt C. Current perspectives on neuroimaging techniques used to identify stroke mimics in clinical practice. *Expert Rev Neurother.* 2021;21(5):517–531. <https://doi.org/10.1080/14737175.2021.1911650>.
 11. Moulin S., Leyd D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(1):54–59. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000620>.
 12. Zinkstok S.M., Engeler S.T., Gensicke H., Lyrer P.A., Ringleb P.A., Arnto V. et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44(4):1080–1084. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000126>.
 13. Ali-Ahmed F., Federspiel J.J., Liang L., Xu H., Sevilius T., Hernandez A.F. et al. Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Stroke Mimics. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(8):e005609. <https://doi.org/10.1161/CIRQUOTES.119.005609>.
 14. Демин Д.А., Белопасов В.В., Асфандиарова Е.В., Журавлева Е.Н., Минтулаев И.С., Николаева Е.В. «Инсульты-хамелеоны». *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(4):72-80. <https://doi.org/10.17116/jneuro201911904172>.
 15. Richoz B., Hugli O., Dami F., Carron P.N., Faouzi M., Michel P. Acute stroke chameleons in a university hospital: risk factors, circumstances, and outcomes. *Neurology.* 2015;85(6):505–511. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001830>.
 16. Lees K.R., Emberson J., Blackwell L., Bluhmki E., Davis S.M., Donnan G.A. 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. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.013644>.
 17. Wang X., Robinson T.G., Lee T.H., Li Q., Arima H., Bath P.M. et al. Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke: Secondary Analysis of the ENCHANTED Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017;74(11):1328–1335. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2017.2286>.
 18. Arora R., Salamon E., Katz J.M., Cox M., Saver J.L., Bhatt D.L. et al. Use and Outcomes of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients ≥ 90 Years of Age. *Stroke.* 2016;47(9):2347–2354. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012241>.
 19. Fischer U., Baumgartner A., Arnold M., Nedeltchev K., Gralla J., De Marchis G.M. et al. What is a minor stroke? *Stroke.* 2010;41(4):661–666. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.109.572883>.
 20. Khatri P., Conaway M.R., Johnston K.C. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(2):560–562. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.593897>.
 21. Khatri P., Kleindorfer D.O., Devlin T., Sawyer R.N.Jr., Starr M., Mejilla J. et al. Effect of Alteplase vs Aspirin on Functional Outcome for Patients With Acute Ischemic Stroke and Minor Nondisabling Neurologic Deficits: The PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018;320(2):156–166. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.8496>.
 22. Emberson J., Lees K.R., Lyden P., Blackwell L., Albers G., Bluhmki E. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60584-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5).
 23. Romano J.G., Smith E.E., Liang L., Gardener H., Camp S., Shuey L. et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry. *JAMA Neurol.* 2015;72(4):423–431. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2014.4354>.
 24. Sykora M., Krebs S., Simader F., Gatteringer T., Greisenegger S., Ferrari J. et al. Intravenous thrombolysis in stroke with admission NIHSS score 0 or 1. *Int J Stroke.* 2022;17(1):109–119. <https://doi.org/10.1177/1747493021991969>.
 25. Inoa V., Aron A.W., Staff I., Fortunato G., Sansing L.H. Lower NIH stroke scale scores are required to accurately predict a good prognosis in posterior circulation stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(4):251–255. <https://doi.org/10.1159/000358869>.
 26. Olivato S., Nizzoli S., Cavazzuti M., Casoni F., Nichelli P.F., Zini A. e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(12):2953–2957. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.011>.
 27. Koh S., Lee S.E., Jung W.S., Choi J.W., Lee J.S., Hong J.M., Lee S.J. Predictors of Early Neurological Deterioration in Stroke Due to Vertebrobasilar Occlusion. *Front Neurol.* 2021;12:696042. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.696042>.
 28. Keselman B., Gdovinova Z., Jatusiz D., Melo T.P.E., Vilionskis A., Cavallo R. et al. Safety and Outcomes of Intravenous Thrombolysis in Posterior Versus Anterior Circulation Stroke: Results From The Safe Implementation of Treatments in Stroke Registry and Meta-Analysis. *Stroke.* 2020;51(3):876–882. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027071>.
 29. Cui Y., Meng W.H., Chen H.S. Early neurological deterioration after intravenous thrombolysis of anterior vs posterior circulation stroke: a secondary analysis of INTRECIS. *Sci Rep.* 2022;12(1):3163. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07095-6>.
 30. Кулеш А.А., Демин Д.А., Гусева А.Л., Виноградов О.И., Парфенов В.А. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал.* 2021;(4):50–59. <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59>.
 31. Kulesh A.A., Dyomin D.A., Guseva A.L., Vinogradov O.I., Parfyonov V.A. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Russian Neurological Journal.* 2021;(4):50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59>.
 32. Machner B., Choi J.H., Neumann A., Trillenberg P., Helmchen C. What guides decision-making on intravenous thrombolysis in acute vestibular syndrome and suspected ischemic stroke in the posterior circulation? *J Neurol.* 2021;268(1):249–264. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10134-9>.
 33. Seners P., Turc G., Maier B., Mas J.L., Oppenheim C., Baron J.C. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016;47(9):2409–2412. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014181>.
 34. Sun H., Liu Y., Gong P., Zhang S., Zhou F., Zhou J. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign: A meta-analysis. *Acta Neurochir (Wien).* 2020;141(3):193–201. <https://doi.org/10.1111/ane.13177>.
 35. Kharitonova T.V., Melo T.P., Andersen G., Egido J.A., Castillo J., Wahlgren N. Importance of cerebral artery recanalization in patients with stroke with and without neurological improvement after intravenous thrombolysis. *Stroke.* 2013;44(9):2513–2518. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.000048>.
 36. Goyal M., Menon B.K., van Zwam W.H., Dippel D.W., Mitchell P.J., Demchuk A.M. 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. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)00163-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)00163-X).
 37. Fischer U., Kaesmacher J., Strbian D., Eker O., Cognard C., Plattner P.S. et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10346):104–115. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00537-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00537-2).
 38. Mitchell P.J., Yan B., Churilov L., Dowling R.J., Bush S.J., Bivard A. et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4·5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial. *Lancet.* 2022;400(10346):116–125. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00564-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00564-5).
 39. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T., Adeoye O.M., Bambakidis N.C., Becker K. et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2019;50(12):e344–e418. <https://doi.org/10.1161/STR.000000000000211>.
 40. Turc G., Tsivgoulis G., Audebert H.J., Boogaarts H., Bhogal P., De Marchis G.M. et al. European Stroke Organisation – European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on indication for intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in patients with acute ischaemic stroke and anterior circulation large vessel occlusion. *Eur Stroke J.* 2022;7(1):I–XXVI. <https://doi.org/10.1177/23969873221076968>.
 41. Regenhardt R.W., Das A.S., Ohtomo R., Lo E.H., Ayata C., Gurol M.E. Pathophysiology of Lacunar Stroke: History's Mysteries and Modern Interpretations. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(8):2079–2097. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.05.006>.
 42. Giacomozzi S., Caso V., Agnelli G., Acciaresi M., Alberti A., Venti M. Lacunar stroke syndromes as predictors of lacunar and non-lacunar infarcts on neuroimaging: a hospital-based study. *Intern Emerg Med.* 2020;15(3):429–436. <https://doi.org/10.1007/s11739-019-02193-2>.
 43. Matusevicius M., Paciaroni M., Caso V., Bottai M., Khurana D., de Bastos M. et al. Outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute lacunar stroke: An observational study based on SITS international registry and a meta-analysis. *Int J Stroke.* 2019;14(9):878–886. <https://doi.org/10.1177/1747493019840947>.
 44. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third International Stroke Trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015;14(5):485–496. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00012-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00012-5).
 45. Meretoja A., Keshtkarani M., Saver J.L., Tatlisumak T., Parsons M.W., Kaste M. et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke.* 2014;45(4):1053–1058. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002910>.
 46. Fonarow G.C., Zhao X., Smith E.E., Saver J.L., Reeves M.J., Bhatt D.L. et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischaemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA.* 2014;311(16):1632–1640. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3203>.
 47. Kamal N., Jeerakathil T., Stang J., Liu M., Rogers E., Smith E.E. et al. Provincial Door-to-Needle Improvement Initiative Results in Improved Patient Outcomes Across an Entire Population. *Stroke.* 2020;51(8):2339–2346. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.029734>.

48. Rimmeli D.L., Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option – an update. *Front Neurol.* 2014;5:35. <https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00035>.
49. Campbell B.C.V., Ma H., Ringleb P.A., Parsons M.W., Churilov L., Bendszus M. et al. Extending thrombolysis to 4-5-9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2019;394(10193):139–147. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31053-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31053-0).
50. Thomalla G., Simonsen C.Z., Boutitie F., Andersen G., Berthezené Y., Cheng B. et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379(7):611–622. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1804355>.
51. Ma H., Campbell B.C.V., Parsons M.W., Churilov L., Levi C.R., Hsu C. et al. Thrombolysis Guided by Perfusion Imaging up to 9 Hours after Onset of Stroke. *N Engl J Med.* 2019;380(19):1795–1803. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1813046>.
52. Macha K., Hoelter P., Siedler G., Knott M., Schwab S., Doerfler A. et al. Multimodal CT or MRI for IV thrombolysis in ischemic stroke with unknown time of onset. *Neurology.* 2020;95(22):e2954–e2964. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011059>.
53. Yaghi S., Willey J.Z., Cucchiara B., Goldstein J.N., Gonzales N.R., Khatri P. et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2017;48(12):e343–e361. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000152>.
54. Charbonnier G., Bonnet L., Biondi A., Moulin T. Intracranial Bleeding After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2021;11:629920. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.629920>.
55. Kulesh A.A., Syromyatnikova L.I., Golosova Yu.A., Shestakov V.V. The experience of using thrombolysis in patients with acute disturbances of cerebral circulation: efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation. *Zh Nevrol Psichiatr Im S S Korsakova.* 2018;118(7):18–24. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20181187118>.
56. Sandset E.C., Anderson C.S., Bath P.M., Christensen H., Fischer U., Gąsecki D. et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J.* 2021;6(2):XLVII–LXXXIX. <https://doi.org/10.1177/23969873211012133>.
57. Fröhlich K., Macha K., Gerner S.T., Bobinger T., Schmidt M., Dörfler A. et al. Angioedema in Stroke Patients With Thrombolysis. *Stroke.* 2019;50(7):1682–1687. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025260>.
58. Vignerón C., Lécluse A., Ronzière T., Bouillet L., Boccon-Gibod I., Gayet S. et al. Angioedema associated with thrombolysis for ischemic stroke: analysis of a case-control study. *J Intern Med.* 2019;286(6):702–710. <https://doi.org/10.1111/joim.12962>.

Информация об авторах:

Кулем АЛЕКСЕЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и медицинской генетики, Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера; 614000, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26; aleksey.kulesh@gmail.com
Демин ДМИТРИЙ АЛЕКСЕЕВИЧ, врач-невролог, Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии; 414011, Россия, Астрахань, ул. Покровская Роща, д. 4; demin2404@mail.ru

Information about the authors:

Alexey A. Kulesh, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Neurology and Medical Genetics, Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya St., Perm, 614990, Russia; aleksey.kulesh@gmail.com
Dmitry A. Demin, Neurologist, Federal Center for Cardiovascular Surgery; 4, Pokrovskaya Roscha St., Astrakhan, 414011, Russia; demin2404@mail.ru