

Сложные вопросы внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте

А.А. Кулеш✉

ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. акад. Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия

Аннотация

В статье отражены современные достижения в области реперфузионной терапии при ишемическом инсульте. Представлены данные, позволяющие практикующему неврологу принимать обоснованные решения о проведении внутривенного тромболитика в сложных клинических ситуациях: малый инсульт, подозрение на «маску» инсульта, нетипичная клиническая картина, возраст пациента старше 80 лет, вертебробазилярный инсульт, изолированное головокружение, выраженный неврологический дефицит, окклюзия крупной артерии, хронические изменения при нейровизуализации, полиморбидность, низкий функциональный уровень до инсульта. Показано, что увеличение числа кандидатов на внутривенный тромболитик может достигаться интенсификацией отбора пациентов в рамках 4,5-часового терапевтического окна, что в первую очередь подразумевает оптимизацию внутрибольничных протоколов лечения инсульта с сокращением времени «от двери до иглы», а также, в ближайшей перспективе, расширением терапевтического окна. Обсуждены подходы к снижению риска симптомной геморрагической трансформации. Речь также идет о редком, но жизнеугрожающем осложнении – ангиоэдеме. Таким образом, интенсификация проведения внутривенного тромболитика, а также повышение его эффективности и безопасности являются первостепенными задачами каждого инсультного отделения.

Ключевые слова: инсульт, внутривенный тромболитик, терапевтическое окно, эффективность, безопасность

Для цитирования: Кулеш А.А. Сложные вопросы внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте. Consilium Medicum. 2021;23(11):805–813. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201143

REVIEW

Difficult questions of intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke

Aleksey A. Kulesh✉

Wagner Perm State Medical University, Perm, Russia

Abstract

The article reflects the current achievements in the field of reperfusion therapy for ischemic stroke. The data are presented that allow a practicing neurologist to make informed decisions about intravenous thrombolysis in difficult clinical situations: minor stroke, suspected stroke "mask", atypical clinical picture, patient's age over 80 years, posterior circulation stroke, isolated dizziness, severe neurological deficit, large artery occlusion, chronic neuroimaging changes, polymorbidity and low functional level before stroke. It has been shown that an increase in the number of candidates for intravenous thrombolysis can be achieved by intensifying the selection of patients within the 4.5-hour therapeutic window, which primarily implies the optimization of local stroke treatment protocols with a reduction in the door-to-needle time, as well as, in the short term, expanding the therapeutic window. Approaches to reduce the risk of symptomatic hemorrhagic transformation are discussed. We are also talking about a rare but life-threatening complication – angioedema. Thus, the intensification of intravenous thrombolysis, as well as an increase in its effectiveness and safety are the primary tasks of each stroke department.

Keywords: stroke, intravenous thrombolysis, therapeutic window, efficacy, safety

For citation: Kulesh AA. Difficult questions of intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke. Consilium Medicum. 2021;23(11):805–813. DOI: 10.26442/20751753.2021.11.201143

Введение

Внутривенный тромболитик (ВТ) при помощи рекомбинантного тканевого активатора плазминогена является основным методом реперфузионной терапии при ишемическом инсульте (ИИ). История его успешного применения насчитывает уже более четверти века, однако важно отметить, что все базовые клинические исследования по ВТ проводились с применением оригинальной алтеплазы. За исключением тенектеплазы, которая в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации кардиологов/Американской ассоциации инсульта (AHA/ASA) 2019 г. может применяться перед механической тромбэктомией (МТ) или при ИИ с малым неврологическим дефицитом без окклюзии крупной внутримозговой артерии, другие тромболитические препараты не рекомендуются для рутинного использования [1]. Результаты исследования На-

ционального института неврологических расстройств и инсульта (National Institute of Neurological Disorders and Stroke – NINDS), опубликованные в 1995 г. [2], навсегда изменили парадигму медицинской помощи при инсульте, ознаменовав приоритет незамедлительной дифференциации геморрагического инсульта и ИИ, а также важность реканализации при последнем. Несмотря на то, что в рутинную клиническую практику постепенно входят другие методы реперфузии, в числе которых МТ, границы применения которой в соответствии с результатами исследований DEFUSE 3 и DAWN расширены до 16 и 24 ч соответственно [3, 4], а также экстренное стентирование [5] и каротидная эндартерэктомия [6], ВТ остается наиболее доступной реперфузионной методикой, реализация которой требует минимального оснащения и возможна в рамках телемедицинских технологий [7]. Именно проведение ВТ

Информация об авторе / Information about the author

✉ Кулеш Алексей Александрович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. неврологии и медицинской генетики ФГБОУ ВО «ПГМУ им. акад. Е.А. Вагнера». E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

✉ Aleksey A. Kulesh – D. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Wagner Perm State Medical University. E-mail: aleksey.kulesh@gmail.com; ORCID: 0000-0001-6061-8118

Таблица 1. Основные рекомендации ESO 2021 г. по проведению ВТ	
Ситуация	Показан ли ВТ?
Позднее терапевтическое окно	
4,5–9-часовое (неизвестное время), только нативная КТ	Нет
4,5–9-часовое (неизвестное время), оценка перфузионного несоответствия при помощи КТ или МРТ*, 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*, МТ не показана или не планируется	Да
4,5-часовое терапевтическое окно	
Возраст 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** инсульт с окклюзией крупной артерии	Да
Быстрый регресс симптомов, но сохранение инвалидизирующего дефицита	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***
Более 10 церебральных микрокровоизлияний по данным ранее проведенной МРТ	Нет; проведение МРТ не нужно
Невыраженная гиперинтенсивность белого вещества	Да
Выраженная гиперинтенсивность белого вещества	Да
Нерезорвавшаяся аневризма церебральных артерий	Да
ИИ в последние 3 мес	Индивидуально****
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
*Автоматизированная оценка несоответствия: объем ядра инфаркта [rCBF<30% (КТ-перфузия)] или ADC<620 мм ² /с (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; **изолированная легкая афазия (пациент может осмысленно общаться), изолированный парез лицевой мускулатуры, легкая корковая слабость в кисти (особенно недоминантная; NIHSS – 0 баллов), легкий гемипарез, гемипарез, их сочетание и легкая гемиатаксия (пациент способен передвигаться); ***ВТ возможен при значительной давности кровоизлияния, его травматическом характере, субарахноидальном кровоизлиянии с выключенной аневризмой, медикаментозном внутричерепном кровоизлиянии; ****ВТ возможен после малого инфаркта, >1 мес, при хорошем восстановлении.	

наибольшему числу пациентов должно рассматриваться в качестве одной из основных задач первичного сосудистого отделения. В региональных сосудистых центрах ВТ является I этапом реперфузионной терапии. Кроме того, ВТ наравне с МТ рассматривается в качестве метода реперфузии, эффективность и безопасность применения которого в настоящее время определяются не столько временным терапевтическим окном, сколько перфузионным статусом и состоянием вещества головного мозга – так называемым «тканевым окном» [1]. Результаты исследований последних лет позволяют более уверенно принимать решение о проведении ВТ в некоторых сложных клинических ситуациях, чему и посвящена статья.

Клинические рекомендации

В 2021 г. опубликованы клинические рекомендации по ВТ Европейского общества инсульта (European Stroke Organisation – ESO); табл. 1 [8]. В силу юридических причин в отечественной клинической практике данные рекомендации, к сожалению, не могут использоваться как руководство к действию, однако позволяют судить о последних достижениях в области реперфузионной терапии инсульта и потенциальных возможностях их практического применения.

В рекомендациях ESO также указывается на недопустимость использования сниженной (0,6 мг/кг) дозы алтеплазы и нецелесообразность проведения сонотромболитика

(ВТ в сочетании с воздействием ультразвуком). Назначение антиагрегантов и антикоагулянтов в дополнение к ВТ запрещено за исключением отдельных ситуаций (например, экстренное стентирование при тандемной окклюзии) [8].

«Маски» инсульта

«Маски», или имитаторы, инсульта составляют 15–25% от всех случаев обращения в стационар с подозрением на инсульт. Даже при использовании магнитно-резонансной томографии (МРТ) или мультимодальной нейро- и ангиовизуализации далеко не всегда возможно исключить инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ТИА) в условиях приемного отделения, что ставит перед врачом вопрос о необходимости проведения ВТ. Основными имитаторами инсульта выступают эпилепсия, мигрень, синдром транзиторной головной боли с неврологическим дефицитом и лимфоцитозом в цереброспинальной жидкости (Syndrome of Transient Headache and Neurological Deficits with Cerebrospinal Fluid Lymphocytosis – HaNDL), гипогликемия, вестибулярный неврит и функциональное неврологическое расстройство [9]. Особым имитатором инсульта является недавно описанный синдром Мюнхгаузена, вызванный тромболитиком, – ситуация, когда пациент демонстрирует фиктивные симптомы, играя роль больного, которому требуется проведение ВТ. Для таких пациентов характерны левосторонняя симптоматика, на-

личие в анамнезе ИИ или ТИА без очагов инфаркта на МРТ, а также нормальный неврологический статус при предыдущих выписках [10].

По данным крупных исследований, имитатор инсульта имеет место у 1,8–3,5% пациентов, получивших ВТ по поводу подозрения на ИИ. При этом проведение ВТ относительно безопасно – частота симптомной геморрагической трансформации (ГТ) составляет 0,4–1% [11, 12]. Подсчитано, что дополнительные 15 мин обследования нанесут вред 99 пациентам с инсультом/ТИА и позволят идентифицировать «маску» инсульта только у 1 больного [9]. Поэтому с учетом безопасности ВТ при «масках» инсульта излишний диагностический поиск нецелесообразен.

Более серьезная проблема – «хамелеоны» инсульта: при них первичное обследование является ложноотрицательным в отношении ИИ/ТИА, в результате чего не проводится необходимое лечение, в том числе ВТ. К «хамелеонам» относятся головокружение, монопарез/плегия, изменение психического статуса, экстрапирамидные нарушения и головная боль [9]. Как и в случае с имитаторами инсульта, при наличии каких-либо сомнений в причине очагового неврологического дефицита безопаснее выполнить ВТ.

Возраст старше 80 лет

Отношение шансов (ОШ) достижения результата 0–1 балла по модифицированной шкале Рэнкина (mRS) при проведении ВТ пациентам старше 80 лет составляет 1,56, тогда как в возрастной группе 80 лет и старше – 1,25 (без достоверных различий) [13]. Риск развития внутричерепного кровоизлияния (ВМК) у пациентов старше 80 лет не превышает такового для более молодых больных [14]. Более того, проведение ВТ относительно безопасно с точки зрения развития симптомной ГТ и у пациентов старше 90 лет (частота 6,1%) [15]. Поэтому проведение ВТ рекомендуется пациентам старше 80 лет, поступившим в первые 4,5 ч от развития симптомов инсульта [8].

Малый неврологический дефицит

Около 1/2 случаев ИИ изначально представлено малым неврологическим дефицитом (обычно определяется как NIHSS < 5), однако 1/3 больных имеют плохой функциональный исход или умирают [16, 17]. Поэтому целесообразно выделять малый инвалидирующий и неинвалидирующий дефицит. Общепринятого определения малого инвалидирующего инсульта не существует. Согласно дефиниции, использованной в исследовании PRISMS, инвалидирующий дефицит при его сохранении не позволит пациенту справиться с бытовыми задачами или вернуться к работе.

В метаанализе J. Emberson и соавт. показано, что пропорциональная польза от ВТ не различается в зависимости от выраженности неврологического дефицита. У пациентов с NIHSS при поступлении от 0 до 4 баллов (инвалидирующий дефицит) ОШ для mRS 0–1 составляет 1,48 [18]. Проведение ВТ пациентам, имеющим ≤ 5 баллов по NIHSS, сопряжено с редким развитием симптомного ВМК – в 1,8% случаев [19]. Однако при малом неинвалидирующем инсульте без окклюзии крупной артерии проведение ВТ нецелесообразно по причине отсутствия пользы и повышения риска ВМК [20].

Вертебробазилярный инсульт

Шкала NIHSS, предназначенная в первую очередь для каротидного инсульта, недооценивает тяжесть неврологического дефицита у пациентов с вертебробазилярным инсультом (ВБИ): 71% пациентов с ВБИ имеют результат ≤ 4 баллов по NIHSS, и у 15% из этих больных неблагоприятный функциональный исход. Подходящий для идентификации пациентов с потенциально неблагоприятным функциональным исходом инсульта порог NIHSS при ВБИ

составляет 2 балла, что в 2 раза ниже, чем при каротидном инсульте [21]. Данные особенности могут привести не только к отсрочке ВТ [22], но и к его непроведению. Поэтому результат NIHSS не должен использоваться в качестве решающего критерия при принятии решения о ВТ у пациентов с ВБИ.

Одним из способов решения проблемы недооценки тяжести ВБИ при использовании NIHSS является шкала e-NIHSS (expanded NIHSS), в которой модифицированы 3 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 – за туловищную атаксию или ретро- или латеропульсию) [23].

Проведение ВТ у пациентов с ВБИ сопряжено с двукратно меньшим риском симптомной ГТ в сравнении с каротидным инсультом при одинаковом функциональном исходе [24]. По мнению T. Dornák и соавт., пациенты с ишемией ствола, окклюзией позвоночной артерии при отсутствии окклюзии базилярной и задней мозговой артерии могут рассматриваться в качестве кандидатов на ВТ даже в пограничных случаях (ситуации, регламентируемые положениями классов Ib и III рекомендаций АНА/ААА) [25].

Особые сложности в клинической практике вызывает наличие у пациента изолированного головокружения, т.е. острый вестибулярный синдром. Для определения диагностической и лечебной тактики принципиально уже в приемном отделении дифференцировать периферический (вследствие вестибулярного неврита) и центральный (вследствие инсульта) острый вестибулярный синдром. Для этого целесообразно использовать диагностический алгоритм HINTS+ (нистагм, косая девиация, импульсный тест поворота головы, слух) или STANDING (нистагм, импульсный тест поворота головы, атаксия) [26].

Решение о проведении ВТ у пациентов с острым головокружением и подозрением на ВБИ может основываться на наличии тяжелых вестибулярных симптомов, очагового неврологического дефицита, а также гипоперфузии по данным компьютерно-томографической перфузии [27]. Пациенты с малым инсультом характеризуются увеличением времени «от двери до иглы», поэтому следует акцентировать внимание на важности соблюдения высокого темпа диагностики и лечения даже при наличии отдельных симптомов [28].

Выраженный неврологический дефицит

Тяжелый инсульт характеризуется результатом NIHSS > 25 баллов или наличием очага инфаркта размером более 1/3 бассейна средней мозговой артерии / < 7 баллов по шкале программы Alberta для оценки начальных изменений на компьютерной томографии (КТ) при инсульте (Alberta Stroke Program Early CT Score – ASPECTS) [29]. В соответствии с инструкцией к алтеплазе ВТ при тяжелом инсульте противопоказан. Однако в отношении пациентов с NIHSS 20–25 баллов решение о ВТ также может быть сопряжено с опасениями по поводу развития ГТ. При этом показано, что при ≥ 22 баллов по NIHSS применение алтеплазы ассоциировано с ОШ достижения отличного функционального исхода, равным 3,25. Абсолютный риск фатальных ВМК у данных пациентов выше (6,8% vs 0,6%), но относительная вероятность осложнения не отличается от таковой при менее тяжелом инсульте [18].

Окклюзия 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 [30]. Известно, что наличие симптома

Таблица 2. Основные стратегии сокращения времени «от двери до иглы»

Предупреждение стационара/дежурного невролога бригадой скорой медицинской помощи о транспортировке пациента с подозрением на ОНМК с информированием о времени развития симптомов
Наличие утвержденного внутрибольничного клинического протокола, по которому работает инсультная команда (дежурный невролог, медсестра, радиолог, рентггенхирург). Активация инсультной команды при помощи 1 звонка/сообщения
Отлаженная внутрибольничная логистика с четкой последовательностью трансфера пациента и закреплением роли каждого участника процесса. Возможна прямая транспортировка пациента на КТ/МРТ, минуя смотровой кабинет. Выполнение остальных диагностических мероприятий (рентгенография легких, электрокардиография, ультразвуковые исследования) у кровати пациента в ПИТ/БРИТ без «завоза» больного в другие структурные подразделения; при невозможности – отложить их проведение
Рассмотреть введение болюса алтеплазы в кабинете КТ/МРТ при наличии возможности взвешивания пациента
Ускорение лабораторного тестирования и получения результата КТ. Интерпретация результатов нейро- и ангиовизуализации прямо в кабинете КТ/МРТ членами инсультной команды
Возможно не ждать результата анализа крови на количество тромбоцитов и МНО при отсутствии анамнестических/клинических подозрений на тромбофилию
Принятие решения о проведении ВТ должно находиться в зоне ответственности дежурного невролога
Не подписывать отдельное информированное добровольное согласие на проведение ВТ
Примечание. ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ПИТ – палата интенсивной терапии, БРИТ – блок реанимации и интенсивной терапии, МНО – международное нормализованное отношение.

гипертензивной средней мозговой артерии при первоначальной КТ является предиктором плохого исхода после ВТ, однако не повышает риск развития симптомной ГТ [31]. Несомненно, что по возможности ВТ при проксимальной окклюзии крупных артерий головного мозга должен дополняться МТ. Пациенты с неврологическим улучшением в течение 2 ч после ВТ и реканализацией артерии имеют наиболее высокие шансы достижения функциональной независимости (ОШ 15,8). Однако даже без достижения реканализации наличие неврологического улучшения остается предиктором функционального восстановления (ОШ 4,7) [32]. 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 [33]. Однако эффективность терапии моста в сравнении с первичной МТ остается противоречивой [34]. В исследовании DIRECT-MT продемонстрировано, что первичная МТ не уступает в эффективности комбинации МТ и ВТ [35], тогда как в исследовании SKIP этого доказать не удалось даже с учетом использования дозы алтеплазы 0,6 мг/кг [34]. Метаанализ данных 7191 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 целесообразность отказа от ВТ при планировании МТ в большинстве ситуаций. В рекомендациях по острому инсульту АНА/ASA (2019 г.) также указано, что пациенты, которым показан ВТ, должны его получить, даже если планируется МТ (класс Ia) [37].

Хронические изменения при нейровизуализации, полиморбидность, низкий функциональный уровень

Несмотря на то, что наличие старых инфарктов повышает риск симптомного ВМК в 1,72 раза, а шанс на достижение отличного функционального исхода снижается при выраженном лейкоареозе, атрофии и старых инфарктах, ни один из нейровизуализационных маркеров не модифицирует эффект алтеплазы в отношении функционального исхода и ГТ [38]. Наличие данных маркеров не должно служить причиной отказа от ВТ, но обуславливает необходимость более тщательного мониторинга.

Пациенты с раком без метастазов имеют такой же функциональный исход после ВТ, как и другие больные, без повышения риска симптомной ГТ и больших кровотечений [39]. Несмотря на высокую смертность, ВТ у пациентов с выраженными функциональными нарушениями до настоящего инсульта может предотвратить дальнейшее функциональное ухудшение [40, 41]. Нет доказательств, что данные пациенты имеют более высокий риск ВМК [42]. Таким образом, они не должны исключаться из числа кандидатов на ВТ.

Увеличение числа кандидатов на ВТ

Существуют 2 стратегии повышения числа кандидатов на ВТ: интенсификация отбора пациентов в рамках 4,5-часового терапевтического окна (телетромболизис, мобильные инсультные отделения, сокращение времени «от двери до иглы») и расширение терапевтического окна [1].

Сокращение времени «от двери до иглы». Задержка проведения ВТ на каждые 20 мин сопряжена с увеличением показателя NNT (The Number Needed to Treat) на 1 [43], тогда как сокращение времени «от двери до иглы» на 15 мин сопровождается значительным уменьшением длительности госпитализации и госпитальной летальности [44]. У пожилых пациентов ускорение лечения ассоциировано с более низкой смертностью [45]. Именно поэтому время «от двери до иглы» является первостепенным параметром, на который следует обратить внимание при улучшении качества лечения пациентов с ИИ. Процент пациентов с ИИ, которым выполнен ВТ, представляется наиболее чувствительным индикатором качества оказания медицинской помощи в конкретном сосудистом центре. Известно, что внедрение системы менеджмента качества при ИИ позволяет не только сократить время «от двери до иглы» практически в 2 раза, но и уменьшить длительность госпитализации, увеличить оборот койки, улучшить краткосрочный и долгосрочный исход заболевания, а также уменьшить частоту ГТ и госпитальную летальность. Все перечисленные эффекты несут не только очевидные медико-социальные, но и экономические преимущества. Программы повышения качества могут включать мероприятия по формированию, тренировке и мотивации мультидисциплинарных бригад, визиты наставников, аудит, соревнования, церемонии награждения и пр. [44, 46]. Так, внедрение системы менеджмента качества в неврологическом отделении ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4» позволило за период с 2014 по 2021 г. повысить долю пациентов, которым проведен ВТ, с 1,6 до 19,6% и снизить процент симптомных ГТ <1.

К отсрочке ВТ могут приводить факторы, связанные с пациентом (артериальная гипертензия, требующая кор-

рекции; неотложные состояния; трудность определения возможности проведения ВТ; судороги; неизвестное время развития дефицита; гипогликемия) и госпитальные факторы (необходимость ожидания результатов лабораторных анализов; отсроченное выполнения КТ; поздняя постановка диагноза; выполнение мультимодальной визуализации; отсутствие венозного катетера при поступлении и др.) [47]. Основные стратегии сокращения времени «от двери до иглы» представлены в табл. 2 [47].

Расширение терапевтического окна. ВТ, как и реперфузионная терапия в целом, – времязависимая методика: 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 [18].

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 предпринято несколько рандомизированных контролируемых исследований, в которых пациентов отбирали для проведения ВТ на основании нейровизуализационных биомаркеров – оценки пенумбры (КТ-перфузия или МРТ-перфузия) или DWI/FLAIR-несоответствия, характеризующих так называемые «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 (AHA/ASA, 2019 [37];

ESO, 2021 [8]). В 2019 г. проведен метаанализ индивидуальных данных исследований, в которых использовались перфузионные биомаркеры (EXTEND, ECASS-4 и EPITHET; n=414). Метаанализ подтвердил эффективность ВТ в позднем терапевтическом окне [49].

В 2020 г. G. Thomalla и соавт. выполнили систематический обзор и метаанализ индивидуальных данных пациентов, включенных ранее в рандомизированное контролируемое исследование по сравнению ВТ и стандартного лечения при неизвестном времени развития инсульта. Обязательным было наличие данных визуализации: МРТ-перфузия, КТ-перфузия или МРТ DWI/FLAIR с оценкой несоответствия. В качестве первичного исхода использовался благоприятный функциональный исход (mRS 0–1 на 90-й день); оценка безопасности включала смерть, выраженную инвалидизацию или смерть (mRS 4–6), а также симптомное внутричерепное кровоизлияние. В анализ включены результаты исследований WAKE-UP, EXTEND, THAWS и ECASS-4. У 90% пациентов инсульт развился во время сна. Среднее время от момента, когда пациента последний раз видели «здоровым», до обнаружения симптомов составило 7 ч; средний результат NIHSS – 7 баллов. Анализ показал, что у пациентов с неизвестным временем развития инсульта, имеющих перфузионное или DWI/FLAIR-несоответствие, ВТ алтеплазой позволяет достичь лучшего функционального исхода в сравнении со стандартной терапией. Чистая польза наблюдалась для всех функциональных исходов, несмотря на повышение риска симптомного внутричерепного кровоизлияния [51].

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

Таблица 3. Подсказки для решения вопроса о проведении ВТ в сложных клинических ситуациях

Если есть подозрение на «маску» инсульта – не тратить время на дополнительную диагностику, а провести ВТ
При нетипичной клинической картине инсульта (возможен его «хамелеон») провести ВТ
Не сомневаться в проведении ВТ у пациентов старше 80 и даже старше 90 лет
При малом неврологическом дефиците ориентироваться на его инвалидирующий или неинвалидирующий характер. При наличии инвалидирующих симптомов – провести ВТ. Не снижать темп диагностики и не откладывать начало терапии
При подозрении на ВБИ не ориентироваться на шкалу NIHSS, в спорных ситуациях принимать решение в пользу ВТ
При остром изолированном головокружении использовать алгоритмы дифференциации центрального и периферического острого вестибулярного синдрома (HINTS+, STANDING). При центральном головокружении проводить ВТ
Не отказываться от ВТ у пациентов с NIHSS 20–25 баллов
При проксимальной окклюзии крупных артерий головного мозга ВТ по возможности должна дополняться МТ. Однако отсутствие возможности эндоваскулярного лечения не должно служить поводом для отказа от ВТ. При планировании МТ не следует отменять ВТ, предпочтительна этапная реперфузионная терапия
Не отказываться от проведения ВТ при наличии хронических изменений при нейровизуализации (лакуны, лейкоареоз, атрофия), полиморбидности (включая опухоли без метастазов) и низком функциональном уровне до инсульта
Стремиться к сокращению времени «от двери до иглы» в соответствии со стратегиями, представленными в табл. 2
Повышать безопасность ВТ путем строгого отбора пациентов и контроля АД до, во время и после лечения
Быть готовым к развитию АЭ, вовремя распознавать ее признаки – отек 1/2 языка и губ

данных КТ- или МРТ-оценки перфузионного несоответствия, если не показана/не планируется МТ [8]. Проведение ВТ в расширенном терапевтическом окне все больше входит в рутинную клиническую практику в разных странах. Так, в недавнем исследовании 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- или/и МРТ-оценки жизнеспособности ткани головного мозга представляется ближайшей перспективой, в том числе в нашей стране. Однако в этой ситуации ВТ будет выполняться вне действующей инструкции к препарату, что подразумевает проведение консилиума и оформление решения врачебной комиссии.

Повышение безопасности ВТ

При проведении ВТ даже при нетяжелом инсульте всегда следует помнить о безопасности пациента. Наиболее существенной угрозой является развитие ГТ, но также врач может столкнуться с ангиоэмболой (АЭ).

Снижение риска ГТ. Тканевой активатор плазминогена повышает риск развития ГТ вследствие как тромболитического, так и нетромболитического действия (преимущественно связанного с повышением активности матриксных металлопротеиназ) [1]. Тромболизис приводит к реперфузии с деградацией базальной мембраны и нарушением целостности гематоэнцефалического барьера, которое возникает в первые 10 мин, обычно сохраняется в течение первых суток и может сопровождаться ранней ГТ [53]. Развитие поздней ГТ (за пределами первых 24 ч) обусловлено не только изменением активности металлопротеиназ, но и сосудистым ремоделированием и нейровоспалением [54]. Согласно классификации ECASS ГТ может быть представлена геморрагическими инфарктами 1 и 2-го типа, а также паренхиматозным кровоизлиянием 1 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 [55]. ГТ является частым феноменом при ИИ даже в отсутствие реперфузионной терапии. Частота развития паренхиматозных гематом при ВТ составляет в среднем 6% [56]. ВТ алтеплазой повышает риск развития паренхиматозной гематомы 2-го типа в 5,5 раза с абсолютным приростом 5,5%, а риск фатального ВМК – в 1,14 раза с абсолютным приростом 2,3%. Абсолютный прирост числа

ВМК увеличивается с тяжестью ИИ: от 1,5% для 0–4 баллов по NIHSS до 3,7% для ≥ 22 баллов по NIHSS [57].

Для снижения риска ГТ после ВТ необходимо строго контролировать факторы риска, к которым относятся пожилой возраст, тяжесть инсульта, гипергликемия, тромбоцитопения, низкий результат по шкале ASPECTS, наличие инфаркта на первоначальной КТ и его размер, лейкоареоз, сахарный диабет, фибрилляция предсердий, почечная недостаточность, прием дезагрегантов и др. [56]. В практике можно использовать шкалы риска ГТ, например HAT (Hemorrhage After Thrombolysis Score), в которой учитываются уровень гликемии, NIHSS и размер очага. В зависимости от результата шкалы риск симптомного ВМК варьирует от 2 до 44% [58].

В отношении снижения риска ГТ наиболее важен контроль артериального давления (АД) до, во время и после ВТ. В соответствии с рекомендациями ESO (2021 г.) пациентам с ИИ, которым показан ВТ (в том числе 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 [59].

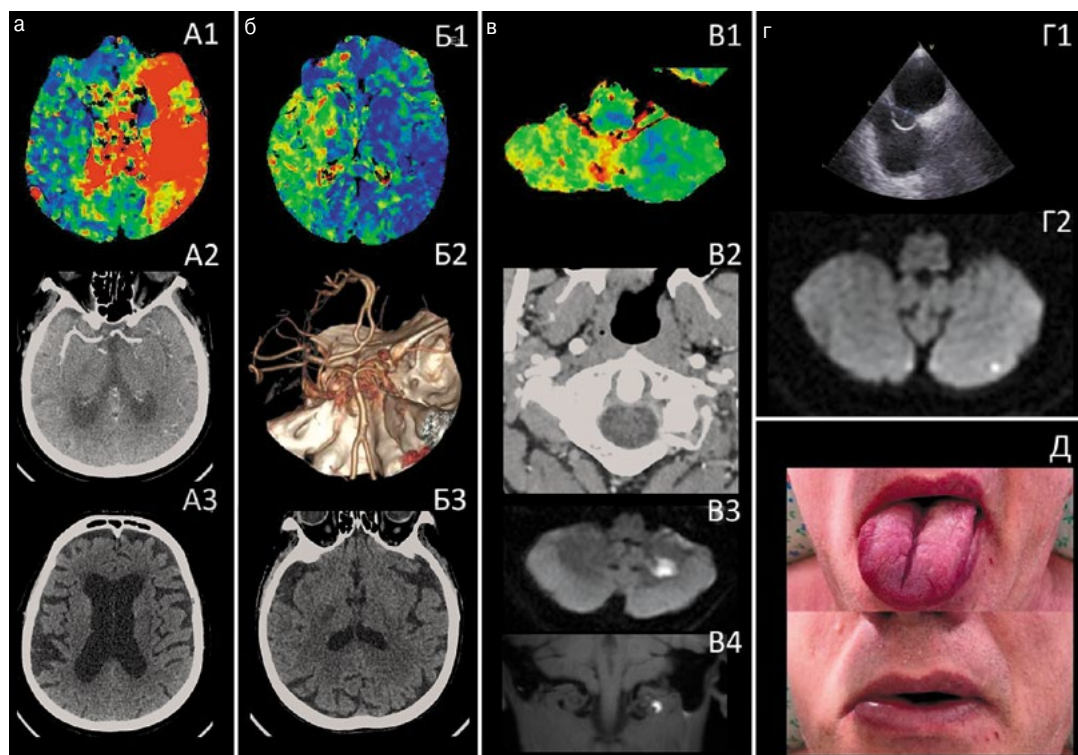
АЭ. Обычно проявляется оролингвальным отеком (языка, губ и тканей ротоглотки) и развивается у 0,4–5,1% пациентов с ИИ, получивших ВТ. Вследствие риска развития обструкции верхних дыхательных путей и анафилактического шока АЭ относится к жизнеугрожающим осложнениям ВТ. Обычно АЭ начинается с легкой отечности 1/2 языка и губ, которая регрессирует в течение 1 сут. Часто отмечается невыраженное снижение АД. У 0,2–0,8% пациентов развивается обструкция верхних дыхательных путей, требующая интубации. Примечательно, что частота развития АЭ при ИИ значительно выше таковой при инфаркте миокарда (<0,02%), что указывает на участие церебральных механизмов в ее развитии. К основным факторам риска АЭ относятся женский пол и прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента до инсульта. Данная группа препаратов, как и тканевой активатор плазминогена, влияет на продукцию брадикинина [60, 61]. Основой лечения АЭ являются поддержание проходимости верхних дыхательных путей, прекращение ВТ, использование стероидов и антигистаминных препаратов [37].

Персональное мнение по поводу проведения ВТ в сложных клинических ситуациях представлено в табл. 3.

Примеры проведения ВТ в сложных клинических ситуациях представлены на рис. 1.

Рис. 1. Примеры проведения ВТ в сложных клинических ситуациях:

а – у пациентки 69 лет с кардиоэмболическим инсультом в бассейне левой средней мозговой артерии (*A1* – КТ-перфузионное исследование, карта среднего времени транзита контраста) на фоне окклюзии сегмента *M1* левой средней мозговой артерии (*A2* – КТ-ангиография) ВТ без тромбэктомии позволил достичь хорошего радиологического (*A3* – КТ-контроль через 24 ч) и клинического результата (mRS при выписке – 2 балла); *б* – у пациентки 93 лет с кардиоэмболическим инсультом в бассейне правой средней мозговой артерии (*B1* – КТ-перфузионное исследование, карта среднего времени транзита контраста) на фоне окклюзии дистальных отделов внутренней сонной артерии и сегмента *M1* правой средней мозговой артерии (*B2* – КТ-ангиография) ВТ без тромбэктомии позволил достичь хорошего радиологического (*B3* – КТ-контроль через 24 ч) и клинического эффекта (восстановление силы в левых конечностях); *в* – у пациента 33 лет с ИИ в бассейне левой задней нижней мозжечковой артерии (*B1* – КТ-перфузионное исследование, карта скорости мозгового кровотока) на фоне диссекции сегмента *V3* левой позвоночной артерии (*B2* – КТ-ангиография) ВТ привел к регрессу симптомов; на контрольной МРТ сформировался бессимптомный инфаркт (*B3*), диссекция подтверждена при помощи *T1 FS MPT* (*B4*); *г* – у пациента 38 лет с кардиоэмболическим инсультом на фоне открытого овального окна (*G1*, *G2*), проявившимся изолированным вестибулярным синдромом, ВТ позволил достичь полного регресса симптомов; на контрольной МРТ сформировался мелкий инфаркт в бассейне левой задней нижней мозжечковой артерии; *д* – АЭ на фоне ВТ у пациента 68 лет, который принимал ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, разрешилась при назначении кортикостероидов.

**Заключение**

Таким образом, ВТ остается основным методом реперфузионной терапии, возможности которого не только не исчерпаны, но и представляются еще более широкими в свете потенциального увеличения терапевтического окна. Перво-степенной задачей каждого инсультного отделения являются интенсификация проведения ВТ, а также повышение его эффективности и безопасности. Исследования последних лет позволяют нам принимать более обоснованные решения о проведении ВТ в сложных клинических ситуациях, таких как: малый инсульт, подозрение на «маску» инсульта, нетипичная клиническая картина, возраст пациента старше 80 лет, ВБИ, изолированное головокружение, выраженный неврологический дефицит, окклюзия крупной артерии, хронические изменения при нейровизуализации, полиморбидность, низкий и функциональный уровень до инсульта. Увеличение числа кандидатов на ВТ может достигаться интенсификацией отбора пациентов в рамках 4,5-часового терапевтического окна, что в первую очередь подразумевает оптимизацию внутрибольничных протоколов лечения инсульта с сокращением времени «от двери до иглы», а также, в ближайшей перспективе, расширением терапевтического окна. При проведении ВТ даже пациентам с нетяжелым инсультом всегда следует помнить о безопасности. Снижение риска симптомной ГТ, наиболее грозного осложнения, достигается в первую очередь строгим отбором пациентов на реперфузию и контролем АД. Редким, но жизнеугрожа-

ющим осложнением ВТ является АЭ, обнаружение первых признаков которой требует незамедлительного лечения.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares no conflict of interest.

Литература/References

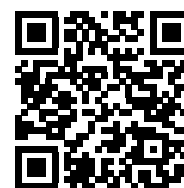
- Pan Y, Shi G. Silver Jubilee of Stroke Thrombolysis With Alteplase: Evolution of the Therapeutic Window. *Front Neurol.* 2021;12:593887. DOI:10.3389/fneur.2021.593887
- National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med.* 1995;333(24):1581-7. DOI:10.1056/NEJM199512143332401
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med.* 2018;378(8):708-18. DOI:10.1056/NEJMoa1713973
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, 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
- Grigoryan M, Haussen DC, Hassan AE, et al. Endovascular Treatment of Acute Ischemic Stroke Due to Tandem Occlusions: Large Multicenter Series and Systematic Review. *Cerebrovasc Dis.* 2016;41(5-6):306-12. DOI:10.1159/00044069
- Brinster CJ, Sternbergh WC 3rd. Safety of urgent carotid endarterectomy following thrombolysis. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 2020;61(2):149-58. DOI:10.23736/S0021-9509.20.11179-0
- Баркова Т.В., Алашеев А.М., Белкин А.А., и др. Эффективность и безопасность телетромболиза при открытии нового первичного сосудистого отделения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски.* 2018;118(12-2):70-4 (Barkova TV, Alashev AM, Belkin AA, et al. The efficacy and safety of telethrombolysis in a newly opened stroke unit.

- Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. Spetsvypuski.* 2018;118(12-2):70-4 (in Russian). DOI:10.17116/jnevro201811812270
8. Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J.* 2021;6(1):LXLII. DOI:10.1177/2396987321989865
 9. Moulin S, Leys D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(1):54-9. DOI:10.1097/WCO.0000000000000620
 10. Willenberg R, Leung B, Song S, et al. Munchausen Syndrome by Tissue Plasminogen Activator: Patients Seeking Thrombolytic Administration. *Neurol Clin Pract.* 2021;11(1):64-8. DOI:10.1212/CJP.00000000000000828
 11. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke.* 2013;44(4):1080-4. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.000126
 12. Ali-Ahmed F, Federspiel JJ, Liang L, et al. Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Stroke Mimics. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2019;12(8):e005609. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005609
 13. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al.; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials. *Stroke.* 2016;47(9):2373-9. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.013644
 14. Wang X, Robinson TG, Lee TH, et al.; Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) Investigators. 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):1328-35. DOI:10.1001/jamaneurol.2017.2286
 15. Arora R, Salamon E, Katz JM, et al. Use and Outcomes of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients ≥ 90 Years of Age. *Stroke.* 2016;47(9):2347-54. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.012241
 16. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke? *Stroke.* 2010;41(4):661-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.109.572883
 17. Khatri P, Conaway MR, Johnston KC; Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke.* 2012;43(2):560-2. DOI:10.1161/STROKEAHA.110.593897
 18. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al.; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. 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):1929-35. DOI:10.1016/S0140-6736(14)60584-5
 19. Romano JG, Smith EE, Liang 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):423-31. DOI:10.1001/jamaneurol.2014.4354
 20. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al.; PRISMS Investigators. 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):156-66. DOI:10.1001/jama.2018.8496
 21. Inoa V, Aron AW, Staff I, et al. Lower NIH stroke scale scores are required to accurately predict a good prognosis in posterior circulation stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2014;37(4):251-5. DOI:10.1159/000358869
 22. Sommer P, Seyfang L, Posekany A, et al. Prehospital and intra-hospital time delays in posterior circulation stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry. *J Neurol.* 2017;264(1):131-8. DOI:10.1007/s00415-016-8330-x
 23. Olivato S, Nizzoli S, Cavazzuti M, et al. e-NIHSS: an Expanded National Institutes of Health Stroke Scale Weighted for Anterior and Posterior Circulation Strokes. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2016;25(12):2953-7. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.08.011
 24. Keselman B, Gdovinová Z, Jatuzis D, 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):876-82. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.027071
 25. Dornák T, Král M, Šaňák D, Kaňovský P. Intravenous Thrombolysis in Posterior Circulation Stroke. *Front Neurol.* 2019;10:417. DOI:10.3389/fneur.2019.00417
 26. Кулеш А.А., Демин Д.А., Гусева А.Л., и др. Вестибулярное головокружение в неотложной неврологии. *Российский неврологический журнал.* 2021;26(4):50-9 [Kulesh AA, Demin DA, Guseva AL, et al. Vestibular vertigo in emergency neurology. *Russian neurological journal.* 2021;26(4):50-9 (in Russian)]. DOI:10.30629/2658-7947-2021-26-4-50-59
 27. Machner B, Choi JH, Neumann A, et al. What guides decision-making on intravenous thrombolysis in acute vestibular syndrome and suspected ischemic stroke in the posterior circulation? *J Neurol.* 2021;268(1):249-64. DOI:10.1007/s00415-020-10134-9
 28. Rostanski SK, Shahn Z, Elkind MSV, et al. Door-to-Needle Delays in Minor Stroke: A Causal Inference Approach. *Stroke.* 2017;48(7):1980-2. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.017386
 29. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al.; American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2016;47(2):581-641. DOI:10.1161/STR.00000000000000086
 30. Seners P, Turc G, Maier B, et al. Incidence and Predictors of Early Recanalization After Intravenous Thrombolysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2016;47(9):2409-12. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.014181
 31. Sun H, Liu Y, Gong P, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke with hyperdense middle cerebral artery sign: A meta-analysis. *Acta Neurol Scand.* 2020;141(3):193-201. DOI:10.1111/ane.13177
 32. Kharitonova TV, Melo TP, Andersen G, et al.; SITS investigators. Importance of cerebral artery recanalization in patients with stroke with and without neurological improvement after intravenous thrombolysis. *Stroke.* 2013;44(9):2513-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.111.000048
 33. Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al.; HERMES collaborators. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials. *Lancet.* 2016;387(10029):1723-31. DOI:10.1016/S0140-6736(16)00163-X
 34. Nogueira RG, Tsivgoulis G. Large Vessel Occlusion Strokes After the DIRECT-MT and SKIP Trials: Is the Alteplase Syringe Half Empty or Half Full? *Stroke.* 2020;51(10):3182-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.030796
 35. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al.; DIRECT-MT Investigators. Endovascular Thrombectomy with or without Intravenous Alteplase in Acute Stroke. *N Engl J Med.* 2020;382(21):1981-93. DOI:10.1056/NEJMoa2001123
 36. Wang Y, Wu X, Zhu C, et al. Bridging Thrombolysis Achieved Better Outcomes Than Direct Thrombectomy After Large Vessel Occlusion: An Updated Meta-Analysis. *Stroke.* 2021;52(1):356-65. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.031477
 37. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, 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. DOI:10.1161/STR.0000000000000211
 38. IST-3 collaborative group. 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):485-96. DOI:10.1016/S1474-4422(15)00012-5
 39. Huang S, Lu X, Tang LV, Hu Y. Efficacy and safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in cancer patients: a systemic review and meta-analysis. *Am J Transl Res.* 2020;12(8):4795-806.
 40. Gensicke H, Strbian D, Zinkstok SM, et al.; Thrombolysis in Stroke Patients (TriSP) Collaborators. Intravenous Thrombolysis in Patients Dependent on the Daily Help of Others Before Stroke. *Stroke.* 2016;47(2):450-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.115.011674
 41. Nolte CH, Ebinger M, Scheitz JF, et al. Effects of Prehospital Thrombolysis in Stroke Patients With Prestroke Dependency. *Stroke.* 2018;49(3):646-51. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.019060
 42. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, et al.; Safe Implementation of Treatments in Stroke-Eastern Europe (SITS-EAST) Investigators. Role of preexisting disability in patients treated with intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke.* 2014;45(3):770-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.003744
 43. Meretoja A, Keshkaran M, Saver JL, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke.* 2014;45(4):1053-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.002910
 44. Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative. *JAMA.* 2014;311(16):1632-40. DOI:10.1001/jama.2014.3203
 45. Man S, Xian Y, Holmes DN, et al. Association Between Thrombolytic Door-to-Needle Time and 1-Year Mortality and Readmission in Patients With Acute Ischemic Stroke. *JAMA.* 2020;323(21):2170-84. DOI:10.1001/jama.2020.5697
 46. Kamal N, Jeerakathil T, Stang J, et al.; QulCR Alberta Stroke Program. Provincial Door-to-Needle Improvement Initiative Results in Improved Patient Outcomes Across an Entire Population. *Stroke.* 2020;51(8):2339-46. DOI:10.1161/STROKEAHA.120.029734
 47. Kamal N, Smith EE, Jeerakathil T, Hill MD. Thrombolysis: Improving door-to-needle times for ischemic stroke treatment – A narrative review. *Int J Stroke.* 2018;13(3):268-76. DOI:10.1177/1747493017743060
 48. Rimmel DL, Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option – an update. *Front Neurol.* 2014;5:35. DOI:10.3389/fneur.2014.00035
 49. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al.; EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. 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):139-47. DOI:10.1016/S0140-6736(19)31053-0
 50. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al.; WAKE-UP Investigators. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset. *N Engl J Med.* 2018;379(7):611-22. DOI:10.1056/NEJMoa1804355
 51. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al.; Evaluation of unknown Onset Stroke thrombolysis trials (EOS) investigators. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2020;396(10262):1574-84. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32163-2
 52. Macha K, Hoelter P, Siedler G, et al. Multimodal CT or MRI for IV thrombolysis in ischemic stroke with unknown time of onset. *Neurology.* 2020;95(22):e2954-e2964. DOI:10.1212/WNL.0000000000001059
 53. Wang W, Li M, Chen Q, Wang J. Hemorrhagic Transformation after Tissue Plasminogen Activator Reperfusion Therapy for Ischemic Stroke: Mechanisms, Models, and Biomarkers. *Mol Neurobiol.* 2015;52(3):1572-9. DOI:10.1007/s12035-014-8952-x
 54. Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2014;34(2):185-99. DOI:10.1038/jcbfm.2013.203

55. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. 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. DOI:10.1161/STR.0000000000000152
56. Charbonnier G, Bonnet L, Biondi A, Moulin T. Intracranial Bleeding After Reperfusion Therapy in Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol*. 2021;11:629920. DOI:10.3389/fneur.2020.629920
57. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al.; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaboration. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2016;15(9):925-33. DOI:10.1016/S1474-4422(16)30076-X
58. Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, et al. The HAT Score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis. *Neurology*. 2008;71(18):1417-23. DOI:10.1212/01.wnl.0000330297.58334.dd
59. Sandset EC, Anderson CS, Bath PM, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on blood pressure management in acute ischaemic stroke and intracerebral haemorrhage. *Eur Stroke J*. 2021;6(2):XLVIII-LXXXIX. DOI:10.1177/23969873211012133
60. Fröhlich K, Macha K, Gerner ST, et al. Angioedema in Stroke Patients With Thrombolysis. *Stroke*. 2019;50(7):1682-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.119.025260
61. Vigneron C, Lécluse A, Ronzière T, et al. Angioedema associated with thrombolysis for ischemic stroke: analysis of a case-control study. *J Intern Med*. 2019;286(6):702-10. DOI:10.1111/joim.12962

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.09.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 25.11.2021



OMNIDOCTOR.RU