



Тур М.В.¹ ✉, Марченко С.В.¹, Балыш Е.М.², Митьковская Н.П.²

¹ Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Внутривенная тромболитическая терапия при остром ишемическом инсульте: современное состояние проблемы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн обзора, поиск и отбор литературных источников, анализ и интерпретация опубликованных данных, написание первоначального варианта рукописи, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Тур М.В.; критический пересмотр и редактирование текста, окончательное одобрение варианта статьи для опубликования – Марченко С.В., Балыш Е.М., Митьковская Н.П.

Финансирование: исследование не получало специального финансирования; подготовка данной статьи осуществлялась авторами в рамках их профессиональной деятельности без привлечения внешних грантов или спонсорской поддержки.

Подана: 03.07.2025

Принята: 03.10.2025

Контакты: turmarya@gmail.com

Резюме

Введение. Острый ишемический инсульт (ОИИ) – одна из ведущих причин смертности и инвалидизации в мире. Краеугольным камнем лечения является внутривенная тромболитическая терапия (ВВ ТЛТ).

Цель. Анализ современных данных о ВВ ТЛТ при ОИИ, включая сравнительную эффективность и безопасность фибринолитиков, критерии отбора пациентов за пределами стандартного терапевтического окна и перспективные направления развития.

Материалы и методы. Проведен анализ литературных данных за 2015–2025 гг. по базам данных PubMed, Cochrane Library и Google Scholar (рандомизированные контролируемые исследования, метаанализы и клинические рекомендации).

Результаты. Тенектеплаза (0,25 мг/кг) не уступает алтеплазе по эффективности в окне до 4,5 ч. Использование перфузионной визуализации (КТ/МРТ) позволяет расширить временное окно для ВВ ТЛТ до 24 ч. Комбинация ВВ ТЛТ с механической тромбэкстракцией достоверно улучшает функциональные исходы.

Заключение. Стандартом ВВ ТЛТ, в том числе в Республике Беларусь, остается алтеплаза, однако тенектеплаза обладает преимуществами, предполагающими целесообразность ее применения. Требуются собственные исследования для изучения сравнительной эффективности тенектеплазы и алтеплазы, разработки критериев отбора пациентов и оценки отдаленных исходов с целью снижения инвалидизации после ОИИ.

Ключевые слова: острый ишемический инсульт, внутривенная тромболитическая терапия, алтеплаза, тенектеплаза, расширенное терапевтическое окно, механическая тромбэкстракция

Tur M.¹ ✉, Marchenko S.¹, Balysh E.², Mitkovskaya N.²

¹ Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: Current Perspectives

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: conceptualization, literature search and analysis, writing an original draft, final approval – Tur M.; review, editing, final approval – Marchenko S., Balysh E., Mitkovskaya N.

Funding: the authors did not receive any financial support for the research, authorship, or publication of this article.

Submitted: 03.07.2025

Accepted: 03.10.2025

Contacts: turmarya@gmail.com

Abstract

Introduction. Acute ischemic stroke (AIS) is a leading global cause of mortality and disability. Intravenous thrombolysis (IVT) is a foundational treatment.

Purpose. The review analyzes current evidence on IVT in AIS, comparing the efficacy and safety of fibrinolytic agents, exploring patient selection beyond standard therapeutic windows, and describing future directions.

Materials and methods. We conducted a literature review (2015–2025) of PubMed, Cochrane Library, and Google Scholar, focusing on randomized controlled trials, meta-analyses, and clinical guidelines.

Results. Tenecteplase (0.25 mg/kg) demonstrates non-inferiority to alteplase within the standard 4.5-hour window. The advanced perfusion imaging (CTP/MRP) allows extending the treatment window for IVT up to 24 hours in eligible patients. Combining IVT with endovascular thrombectomy (EVT) significantly improves functional outcomes compared to either therapy alone.

Conclusion. Alteplase remains the standard IVT treatment, including in Belarus. However, tenecteplase offers practical advantages, supporting its potential use. Local prospective studies are now needed to directly compare these agents, refine patient selection criteria, and evaluate long-term outcomes to reduce post-stroke disability.

Keywords: acute ischemic stroke, intravenous thrombolysis, alteplase, tenecteplase, extended therapeutic window, endovascular thrombectomy

■ ВВЕДЕНИЕ

Острый ишемический инсульт (инфаркт мозга) по-прежнему занимает одно из ведущих мест среди причин смертности и инвалидности во всем мире, при этом острый ишемический инсульт (ОИИ) составляет около 60–70% всех случаев острого нарушения мозгового кровообращения, в то время как геморрагический – примерно 30–40% [1, 2]. В Республике Беларусь, согласно данным государственной статистической отчетности, доля ишемических инсультов достигает 85%. Отдельную категорию составляют пациенты, у которых острый ишемический инсульт

развивается на фоне или в первые сутки после острого инфаркта миокарда: по данным исследований, сочетанное нарушение мозгового и коронарного кровообращения встречается примерно у 3–5% пациентов с атеросклеротическим поражением сосудов [3]. Быстрое восстановление кровотока в ишемизированной ткани мозга является ключевым фактором, определяющим клинический исход, что делает тромболитическую терапию краеугольным камнем в лечении ОИИ [4]. За последние десятилетия тромболитики претерпели значительную эволюцию: от неспецифичных препаратов первого поколения, таких как стрептокиназа и урокиназа, до современных фибрин-специфичных агентов, включая алтеплазу (rt-PA) и тенектеплазу (TNK-tPA) [5].

Первые клинические исследования стрептокиназы (MAST-I, MAST-E, ASK) были остановлены из-за высокого риска внутричерепных кровоизлияний и смертности, что подчеркнуло необходимость разработки более безопасных альтернатив [6–8]. Введение рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA) стало переломным моментом: исследование NINDS продемонстрировало, что внутривенное введение алтеплазы в течение 3 ч от начала симптомов значительно улучшает функциональные исходы [9]. Позднее временное окно было расширено до 4,5 ч (ECASS III, 2008) [10], а современные подходы, такие как использование перфузионной визуализации, позволяют обосновывать применение внутривенной тромболитической терапии (ВВ ТЛТ) даже при неизвестном времени начала симптомов (Thomalla et al., 2018) [11].

Тенектеплаза (TNK-tPA), модифицированная форма rt-PA, обладает рядом преимуществ, включая более длительный период полувыведения и возможность болюсного введения. Крупные исследования, такие как TRACE-2 и AcT, показали, что TNK-tPA не уступает rt-PA по эффективности в первые 4,5 ч после начала симптомов (Wang et al., 2023; Menon et al., 2022) [12, 13]. Кроме того, новые препараты, такие как ретеплаза (r-PA), демонстрируют многообещающие результаты в клинических испытаниях (Li et al., 2024) [14].

■ АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

Наиболее часто используемым методом реканализации окклюзированного сосуда при ОИИ является ВВ ТЛТ, эффективность которой напрямую зависит от времени начала терапии. Алтеплаза – первый препарат, одобренный для применения в первые 4,5 ч от начала симптомов, – позволяет добиться реперфузии у 30–40% пациентов [15]. Однако ее использование ограничено риском геморрагических осложнений (2–7% случаев), необходимостью длительной инфузии и строгими критериями отбора [16]. В последние годы активно исследуются альтернативные тромболитики (например, TNK-tPA) [17], расширение временного окна на основе нейровизуализации (концепция «тканевого окна») [11, 18], а также комбинация с эндоваскулярными методами (механическая тромбэкстракция) [19–23].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ современных данных о тромболитической терапии ОИИ, включая сравнительную эффективность и безопасность rt-PA и тенектеплазы, критерии отбора пациентов за пределами стандартного временного окна, а также перспективные направления (такие как телемедицина и др.). Этот обзор суммирует последние клинические

рекомендации Европейской организации по инсульту (ESO, 2021) и Американской ассоциации сердца/инсульта (AHA/ASA, 2019) и результаты исследований, чтобы предоставить практикующим врачам актуальные алгоритмы принятия решений.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для подготовки данного обзора был осуществлен систематический поиск научной литературы в международных базах данных, включая PubMed, Google Scholar и Cochrane Library, с использованием ключевых слов: acute ischemic stroke, thrombolysis, alteplase, tenecteplase, extended time window, neuroimaging. Особое внимание уделялось клиническим рекомендациям ESO 2021 г. [15] и AHA/ASA 2019 г. [24], а также национальным руководствам [25]. Временные рамки поиска охватывали публикации за последнее десятилетие (2015–2025 гг.), за исключением фундаментальных исследований, сохраняющих свою актуальность (например, NINDS, 1995).

Приоритет отдавался рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ), систематическим обзорам и метаанализам с высоким уровнем доказательности. Также были проанализированы публикации, основанные на данных международных регистров, таких как RES-Q (Регистр качества лечения инсульта, от англ. Registry of Stroke Care Quality), SITS-ISTR (Международный регистр для оценки безопасности и эффективности внедрения BB ТЛТ у пациентов с ОИИ, от англ. Safe Implementation of Treatments in Stroke – International Stroke Thrombolysis Register) [26, 27]. В процессе отбора исключались исследования с малыми выборками (менее 100 пациентов) и дублирующие публикации. Дополнительно изучались материалы с платформы ClinicalTrials.gov для выявления актуальных клинических исследований.

Следует отметить определенные ограничения проведенного анализа. Часть исследований не учитывает влияния сопутствующей патологии, например COVID-19, на исходы BB ТЛТ. Тем не менее использованная методология поиска позволила сформировать репрезентативную выборку наиболее значимых научных работ по рассматриваемой проблематике.

■ ОБЗОР ОПУБЛИКОВАННЫХ ДАННЫХ

Современные подходы к BB ТЛТ ОИИ представляют собой сложный комплекс фармакологических, диагностических и организационных мероприятий, направленных на восстановление церебральной перфузии. Фармакологическая основа данного лечения базируется на активации системы фибринолиза посредством специфической конверсии плазминогена в активный плазмин, что приводит к лизису фибринового матрикса тромба. Ключевыми характеристиками современных тромболитических препаратов являются их фибрин-специфичность, фармакокинетические параметры (в частности, период полувыведения) и способность минимизировать системные эффекты фибринолиза.

Рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (алтеплаза (rt-PA)) остается стандартом терапии, демонстрируя эффективность в пределах классического 4,5-часового терапевтического окна [15]. Однако его применение сопряжено с рядом ограничений, включая необходимость продолжительной инфузии, относительно высокий риск геморрагических осложнений (2–7% случаев симптомных внутричерепных кровоизлияний) и выраженную чувствительность к эндогенным ингибиторам [16]. Эти ограничения стимулировали разработку новых тромболитических агентов,

среди которых особое место занимает TNK-tPA – генетически модифицированная форма rt-PA [28]. Благодаря структурным изменениям (Thr103→Asn, Asn117→Gln) данный препарат характеризуется повышенной фибрин-специфичностью, увеличенным периодом полувыведения (20–24 мин) и возможностью однократного болюсного введения, что существенно упрощает его применение.

Современная парадигма ВВ ТЛТ претерпела значительные изменения благодаря внедрению концепции «тканевого окна», основанной на достижениях нейровизуализации [11, 18]. Использование мультимодальных протоколов компьютерной томографии (КТ), включающих нативную КТ, КТ-ангиографию и КТ-перфузию, и алгоритмов автоматизированного анализа (например, RAPID) [29] позволяет идентифицировать пациентов, которые могут получить пользу от лечения за пределами стандартного временного окна: до 9 ч от начала симптомов [30]. Критериями отбора для проведения ВВ ТЛТ в течение расширенного временного окна служат: наличие значимого несоответствия между объемом инфарктного ядра (<70 мл) и зоной гипоперфузии (разница $\geq 20\%$), сохраненная тканевая перфузия ($T_{\max} > 6$ с) и адекватный коллатеральный кровоток.

При окклюзии крупных артерий оптимальные результаты демонстрирует комбинированная стратегия, сочетающая ВВ ТЛТ с эндоваскулярной механической тромбэкстракцией (МТЭ) [31]. Данные крупных метаанализов (HERMES) свидетельствуют о значительном улучшении функциональных исходов (mRS 0–2 в 46% случаев) при использовании такого подхода по сравнению с изолированной медикаментозной терапией [32].

Несмотря на существенный прогресс, сохраняется ряд нерешенных вопросов, требующих дальнейших исследований. К ним относятся: оптимизация стратегий при ОИИ после пробуждения, стандартизация критериев оценки перфузионных параметров, разработка персонализированных протоколов дозирования и внедрение комплексных биомаркерных панелей для прогнозирования исходов терапии. Дальнейшее развитие направления предполагает интеграцию молекулярно-генетических, визуализационных и клинических данных для создания индивидуализированных алгоритмов лечения.

В основу международных рекомендаций ESO и AHA/ASA легли результаты Кокрейновского систематического обзора Wardlaw et al. (2014), которые представляют собой методологически строгий анализ эффективности ВВ ТЛТ при ОИИ [33]. Метаанализ 27 РКИ (10 187 пациентов) показал, что ВВ ТЛТ, особенно с применением rt-PA, достоверно снижает риск смерти или инвалидности (mRS 3–6 (оценка степени инвалидизации и функциональной независимости у пациентов после инсульта и других неврологических заболеваний по модифицированной шкале Рэнкина – от англ. modified Rankin Scale)) с OR=0,85 (95% CI: 0,78–0,93). Максимальная эффективность отмечалась при лечении в первые 3 ч (OR=0,66, 95% CI: 0,56–0,79), что соответствует 95 дополнительным независимым пациентам на 1000 пролеченных. Терапия ассоциирована с повышенным риском симптомных внутричерепных кровоизлияний (сВЧК) с OR=3,75 (95% CI: 3,11–4,51), однако применение rt-PA не увеличивало общую смертность в отдаленном периоде. Терапевтическое окно может достигать 4,5–6 ч, но эффективность снижается со временем. Пациенты старше 80 лет получали аналогичную пользу, особенно при раннем лечении. Авторы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для оптимизации отбора пациентов, включая использование



современных методов нейровизуализации, и уточнения максимальных временных рамок вмешательства.

В рекомендациях Европейской организации по инсульту (ESO, 2021) обобщены современные данные по ВВ ТЛТ при ОИИ [15]. Основное внимание уделено применению rt-PA в различных временных окнах и клинических сценариях. Для пациентов с известным временем начала симптомов ВВ ТЛТ рекомендуется в течение 4,5 ч, что подтверждено высоким уровнем доказательности. В более поздние сроки (4,5–9 ч) ВВ ТЛТ может быть рассмотрена при наличии несоответствия между зоной инфаркта и пенумбры по данным КТ- или МРТ-перфузии. Для пациентов с ОИИ после пробуждения (неизвестное время начала) ВВ ТЛТ рекомендована при наличии DWI-FLAIR-несоответствия на МРТ (несоответствие между режимами DWI и FLAIR на МРТ свидетельствует о ранней стадии ишемического инсульта, позволяя определить острое состояние и временные рамки повреждения). TNK-tPA может быть альтернативой rt-PA у пациентов с окклюзией крупных сосудов, особенно перед МТЭ, однако доказательства остаются ограниченными. Не рекомендуется использование низких доз rt-PA или комбинации с антитромботическими препаратами в первые 24 ч. Особые группы пациентов, такие как пожилые, пациенты с легким ОИИ, но инвалидизирующими симптомами или пациенты с сопутствующими состояниями (гипергликемия, артериальная гипертензия, прием антикоагулянтов), требуют индивидуального подхода. Например, ВВ ТЛТ не рекомендуется при приеме пероральных антикоагулянтов (ПОАК) в последние 48 ч, за исключением случаев, когда возможно подтверждение нормальных показателей свертывания крови. Экспертные консенсусные заключения дополняют рекомендации для клинических ситуаций с недостаточной доказательной базой, таких как ВВ ТЛТ, у пациентов с диссекцией артерий или недавним инфарктом миокарда. Документ подчеркивает необходимость дальнейших исследований для оптимизации отбора пациентов, особенно в поздние временные окна, и расширения доступа к ВВ ТЛТ в регионах с низкой доступностью лечения.

Европейская организация по инсульту (ESO) совместно с Европейским обществом малоинвазивной неврологической терапии (ESMINT) на основании 6 рандомизированных контролируемых исследований рекомендует комбинированное применение ВВ ТЛТ и МТЭ у пациентов с ОИИ и окклюзией крупных сосудов переднего циркуляторного бассейна в течение 4,5 ч от начала симптомов (Turc et al., 2022) [31]. Для пациентов, поступающих в центры с возможностью проведения МТЭ, предпочтительна стратегия ВВ ТЛТ с последующей МТЭ, при этом проведение ВВ ТЛТ не должно задерживать выполнение МТЭ. Для пациентов, поступающих в центры без возможности проведения МТЭ, рекомендуется начать ВВ ТЛТ с последующей быстрой транспортировкой в специализированный центр. Уровень доказательности рекомендаций оценивается как умеренный – для случаев с возможностью проведения МТЭ и низкий – для случаев без такой возможности, однако сила рекомендаций в обоих случаях остается высокой.

В то же время Gottlieb et al. (2025) в ходе проведенного по стандартам Кокрейновского сотрудничества систематического обзора и метаанализа 6 РКИ (n=2336) не выявил статистически значимых различий между этапной терапией (ВВ ТЛТ+МТЭ) и изолированной МТЭ по основным клиническим исходам [34]. Согласно данным, полученным с использованием стандартных Кокрейновских методов оценки

(инструмент RoB 2 для анализа риска систематических ошибок и система GRADE для определения уровня достоверности доказательств), комбинированный подход не продемонстрировал преимуществ в достижении функциональной независимости ($RR=1,03$; 95% CI: 0,92–1,14; доказательства умеренной достоверности) или снижении частоты сВЧК ($RR=1,20$; 95% CI: 0,84–1,70; доказательства умеренной достоверности). Однако ВВ ТЛТ ассоциировалась с повышением частоты успешной ($RR=1,04$; 95% CI: 1,01–1,08) и полной реваскуляризации ($RR=1,14$; 95% CI: 1,02–1,28). Несмотря на строгий отбор исследований (исключительно РКИ) и применение консервативной модели случайных эффектов Mantel – Haenszel, авторы подчеркивают наличие ограничений, включая гетерогенность критериев включения пациентов в различных исследованиях и потенциальные конфликты интересов. В соответствии с принципами Кокрейновского сотрудничества, сделан вывод о необходимости проведения дополнительных высококачественных исследований для уточнения роли ВВ ТЛТ в современной практике эндоваскулярного лечения, особенно в отношении специфических подгрупп пациентов.

В Республике Беларусь ВВ ТЛТ с использованием rt-PA является стандартом лечения пациентов с ОИИ в первые 4,5 ч от начала симптомов при отсутствии противопоказаний [25]. Ключевыми критериями для проведения ВВ ТЛТ являются: возраст пациента 18–80 лет, подтвержденный диагноз инсульта по данным КТ, отсутствие геморрагических изменений, стабильное артериальное давление (не выше 180/105 мм рт. ст.), а также отсутствие активного кровотечения, тяжелых сопутствующих заболеваний и хирургических вмешательств в анамнезе. Для пациентов, принимавших варфарин, проведение ВВ ТЛТ возможно при $MHO \leq 1,7$. В случае проксимальной окклюзии крупных артерий каротидного бассейна и неэффективности ВВ ТЛТ в течение 4,5 ч или при наличии противопоказаний к ней рекомендуется МТЭ с использованием стентов-ретриверов или аспирационных устройств. Решение о проведении эндоваскулярного вмешательства принимается консилиумом с участием невролога, рентгенэндоваскулярного хирурга и анестезиолога-реаниматолога. Важным условием является строгий контроль показателей гемостаза и мониторинг неврологического статуса пациента в течение 24 ч после процедуры. Данные методы реканализации позволяют значительно улучшить прогноз у пациентов с острым ишемическим инсультом при своевременном применении. Также существуют локальные нормативные документы на базе крупных медицинских учреждений, позволяющие выполнять ВВ ТЛТ пациентам старше 80 лет в расширенном временном окне (4,5–9 ч) или при ОИИ после пробуждения, отобранным по критериям перфузионного несоответствия (КТ). А также проведение ВВ ТЛТ для пациентов с ОИИ продолжительностью до 4,5 ч, которые использовали ПОАК в течение последних 48 ч до начала инсульта и у которых активность анти-Ха $< 0,5$ Ед/мл (для ингибиторов фактора Ха) или тромбиновое время < 60 с (для прямых ингибиторов тромбина).

В систематическом обзоре и метаанализе Turc et al. (2022) проведена оценка эффективности внедрения мобильных инсультных бригад (МИБ: карета скорой помощи, оснащенная портативным компьютерным томографом, лабораторией, возможностями телерадиологии и теленеврологии) по сравнению со стандартной помощью при лечении ОИИ [35]. Анализ 14 исследований ($n=3228$) продемонстрировал, что применение МИБ достоверно ассоциировалось с повышением вероятности благоприятного функционального исхода ($OR=1,64$; 95% CI: 1,27–2,13; $p<0,001$),

увеличением частоты проведения ВВ ТЛТ ($OR=1,83$; 95% CI: 1,58–2,12) и сокращением временного интервала от начала симптомов до ВВ ТЛТ на 31 мин (95% CI: 23–39) без увеличения риска осложнений, что подтверждает преимущества МИБ в организации догоспитальной помощи при ОИИ.

В настоящее время TNK-tPA рассматривается как потенциальная альтернатива rt-PA для ВВ ТЛТ при ОИИ.

Исследование ATTEST (II фаза) сравнивало эффективность TNK-tPA (0,25 мг/кг) и rt-PA (0,9 мг/кг) у 104 пациентов с ОИИ в течение 4,5 ч от начала симптомов (Huang et al., 2015) [36]. У 75% пациентов была выявлена артериальная окклюзия, но МТЭ не проводилась. Основным критерий для ВВ ТЛТ – сохраненная пенумбра (разница между исходной КТ-перфузией и инфарктом через 24–48 ч). Значимых различий в клинических, радиологических исходах и безопасности между группами не обнаружено.

Исследование TNK-S2B (фаза IIb/III) оценивало эффективность TNK-tPA (0,10; 0,25 и 0,40 мг/кг) по сравнению с rt-PA (0,9 мг/кг) у 112 пациентов с ОИИ в течение 3 ч от начала симптомов (Haley et al., 2010) [37]. Доза 0,40 мг/кг была исключена из анализа из-за высокой частоты СВЧК (15,8%). Не выявлено значимых различий между дозами TNK-tPA в 0,10 мг/кг (0% СВЧК) и 0,25 мг/кг (6,5% СВЧК) и стандартной терапией rt-PA по функциональным исходам через 90 дней.

Исследование EXTEND-IA TNK (II фаза) сравнивало TNK-tPA (0,25 мг/кг) и rt-PA (0,9 мг/кг) у 202 пациентов с окклюзией крупных сосудов перед МТЭ (Campbell et al., 2018) [38]. TNK-tPA показала значимо лучшие результаты: реперфузия >50% ишемизированной зоны достигнута у 22% пациентов против 10% в группе rt-PA ($p=0,03$). Через 90 дней в группе TNK-tPA отмечено меньшее функциональное нарушение ($OR=1,7$; $p=0,04$) при одинаковой частоте СВЧК (1% в обеих группах). Результаты демонстрируют преимущества TNK-tPA в качестве моста к МТЭ при ишемическом инсульте с окклюзией крупных артерий.

Исследование TRACE (II фаза) сравнило 3 дозы TNK-tPA (0,10; 0,25; 0,32 мг/кг) с rt-PA (0,9 мг/кг) у 236 пациентов с ОИИ (Li et al., 2022) [39]. Частота СВЧК составила: 5,0% (0,10 мг/кг), 0% (0,25 мг/кг), 3,3% (0,32 мг/кг) против 1,7% в группе rt-PA. Статистически значимых различий по безопасности и функциональным исходам между группами не выявлено, что подтверждает сопоставимый профиль безопасности TNK-tPA в азиатской популяции.

Исследование TASTE-A (II фаза) продемонстрировало преимущества TNK-tPA перед rt-PA при выполнении ВВ ТЛТ на догоспитальном этапе (Bivard et al., 2022) [40]. У 104 пациентов, получивших лечение в МИБ, TNK-tPA (0,25 мг/кг) показала значимо меньший объем ишемического поражения при поступлении (Me – 12 против 35 мл; $p=0,003$). Однако через 90 дней различий по функциональным исходам не наблюдалось (mRS 5–6: 15 против 20%; $p=0,54$). Результаты подтверждают возможность более ранней и эффективной ВВ ТЛТ при использовании TNK-tPA на догоспитальном этапе.

Исследование AcT (III фаза) продемонстрировало, что применение TNK-tPA (0,25 мг/кг) у 1600 пациентов с ОИИ не уступает по эффективности ВВ ТЛТ с применением rt-PA (0,9 мг/кг) (Menon et al., 2022) [13]. Через 90 дней отличный функциональный исход (mRS 0–1) наблюдался у 36,9% пациентов, получавших TNK-tPA, против 34,8% в группе rt-PA (разница 2,1%; 95% ДИ: –2,6–6,9), что отвечает критериям сопоставимой эффективности (нижняя граница доверительного интервала выше установленного порога в 5%). Частота СВЧК оказалась сопоставимой между

группами (3,4 против 3,2%). Данные результаты подтверждают возможность использования TNK-tPA в качестве альтернативы стандартной терапии rt-PA в клинической практике.

Проведенный Burgos et al. (2019) метаанализ существующих РКИ демонстрирует, что TNK-tPA в дозе 0,25 мг/кг не уступает стандартной терапии rt-PA по показателям функционального восстановления пациентов (mRS 0–1) через 90 дней после ОИИ, что подтверждается соответствием предварительно заданным критериям сопоставимой эффективности. При этом профиль безопасности обоих препаратов также сопоставим, о чем свидетельствуют аналогичные показатели частоты сВЧК (3,4% для TNK-tPA против 3,2% для rt-PA) [41]. Однако следует отметить, что предыдущие метаанализы, показавшие схожие результаты, имели существенные методологические ограничения, включая гетерогенность используемых доз TNK-tPA, недостаточную репрезентативность тяжелых случаев ОИИ и спорные статистические допущения. В то же время данные наблюдательных исследований свидетельствуют о потенциальных практических преимуществах TNK-tPA, связанных с оптимизацией процесса оказания медицинской помощи, при сохранении сопоставимого профиля безопасности [42–50]. Эти выводы подчеркивают необходимость дальнейших исследований для окончательного определения места TNK-tPA в современной стратегии ТЛТ ОИИ.

Метаанализ 3 РКИ (TNK-S2B [37], NOR-TEST [51] и NOR-TEST 2 [52] (n=1347)) показал, что TNK-tPA в дозе 0,40 мг/кг не продемонстрировала уровня эффективности, сопоставимого с использованием rt-PA (0,9 мг/кг) в отношении функциональных исходов (Alamowitch et al., 2023) [17]. Для отличного исхода (mRS 0–1) скорректированный показатель отношения рисков составил 0,73 (95% CI: 0,36–1,48), для хорошего исхода (mRS 0–2) – 0,59 (95% CI: 0,24–1,46), при этом не был достигнут заранее определенный порог сопоставимой эффективности (3%). В подгруппе пациентов с умеренными/тяжелыми ОИИ (NOR-TEST 2) TNK-tPA ассоциировалась с повышенным риском сВЧК (RR=3,68; 95% CI: 1,49–9,11) и смертности (RR=3,56; 95% CI: 1,24–10,21). Различий по частоте сВЧК в объединенной популяции не выявлено (RR=2,38; 95% CI: 0,69–8,23), но анализ осложнялся гетерогенностью данных ($I^2=43\%$). Преимуществ по динамике неврологического дефицита или временным показателям терапии не зарегистрировано. Таким образом, на основании метаанализа доза TNK-tPA 0,40 мг/кг не может быть рекомендована как альтернатива rt-PA из-за отсутствия доказательств сопоставимой эффективности и менее благоприятного профиля безопасности у пациентов с тяжелым ОИИ.

Метаанализ [17] 4 РКИ (TAAIS [53], ATTEST [36], EXTEND-IA TNK [38] и Act21 [13] (n=660)) показал, что у пациентов с ОИИ и окклюзией крупных сосудов (<4,5 ч от начала симптомов) TNK-tPA 0,25 мг/кг превосходит rt-PA 0,9 мг/кг по ключевым показателям эффективности (Alamowitch et al., 2023). Объединенные данные продемонстрировали значимое увеличение доли пациентов с хорошим функциональным исходом (mRS 0–2) через 90 дней (RR=1,91; 95% CI: 1,05–3,48; p=0,03), отличным исходом (mRS 0–1; RR=1,69; 95% CI: 1,15–2,47; p<0,01) и снижением степени инвалидизации (скорректированный RR=1,63; 95% CI: 1,05–2,54; p=0,03). При этом профиль безопасности был сопоставим: не выявлено различий по частоте сВЧК (RR=0,50; 95% CI: 0,08–2,99) (RR=0,56; 95% CI: 0,09–3,75) и смертности (RR=0,75; 95% CI: 0,49–1,13). Хотя значимых различий по времени до лечения и частоте реканализации до МТЭ не отмечено,

TNK-tPA ассоциировалась с лучшими ранними клиническими исходами у пациентов с полной окклюзией. Эти данные подтверждают целесообразность использования TNK-tPA в дозе 0,25 мг/кг у данной категории пациентов.

В ходе РКИ ORIGINAL, проведенном в 55 неврологических центрах Китая, сравнивалась эффективность и безопасность TNK-tPA (0,25 мг/кг) и rt-PA (0,9 мг/кг) у 1489 пациентов с ОИИ, которым проводилась ВВ ТЛТ в течение 4,5 ч от начала симптомов (Meng et al., 2024) [54]. Первичной конечной точкой была доля пациентов с отличным функциональным исходом (mRS 0–1) на 90-й день, которая составила 72,7% в группе TNK-tPA и 70,3% в группе rt-PA (разница рисков 2,12%; 95% CI: –2,17–6,40), что подтвердило сопоставимую эффективность TNK-tPA (RR=1,03; 95% CI: 0,97–1,09). Частота сВЧК (1,2% в обеих группах) и 90-дневной летальности (4,6 против 5,8%) не различалась. Результаты демонстрируют, что TNK-tPA является безопасной и эффективной альтернативой rt-PA при ОИИ, включая пациентов с легким и умеренным неврологическим дефицитом.

Метаанализ 6 РКИ (n=1955) продемонстрировал, что применение TNK-tPA (0,25 мг/кг) в расширенном временном окне (4,5–24 ч от начала симптомов или при ОИИ после пробуждения) у пациентов с острым ОИИ значительно увеличивает частоту отличного функционального исхода (mRS≤1) через 90 дней (OR=1,35; 95% CI: 1,12–1,64; p=0,002) по сравнению с контрольной группой, без значимых различий в частоте хорошего функционального исхода (mRS≤2), смертности или сВЧК (Ifzaal, 2025) [55]. Безопасность применения TNK-tPA была сопоставима с контролем: риск сВЧК (OR=1,79; 95% CI: 0,94–3,39) и любой геморрагической трансформации (OR=1,21; 95% CI: 0,96–1,53) не достиг статистической значимости. Результаты поддерживают использование TNK-tPA в расширенном окне у тщательно отобранных пациентов, однако для подтверждения выводов необходимы дополнительные исследования.

В крупном проспективном обсервационном исследовании с использованием данных регистра ETIS (Endovascular Treatment in Ischemic Stroke) Zarzour et al. (2024) провели сравнение применения TNK-tPA (0,25 мг/кг) и rt-PA перед МТЭ у пациентов с ОИИ (n=1131) [56]. Обе группы продемонстрировали сопоставимые показатели успешной реперфузии (eTICI ≥2b: 90,7 против 91,0%, p=0,82), функциональной независимости (mRS≤2: 48,1 против 43,9%, p=0,51) и риска сВЧК (11,1 против 12,4%, p=0,28). Однако применение TNK-tPA ассоциировалось с сокращением времени от визуализации до пункции (99 против 142 мин, p<0,05), что может позволить оптимизировать логистику лечения. Результаты подтверждают сопоставимость TNK-tPA и rt-PA в комбинированной терапии, но подчеркивают потенциальное преимущество TNK-tPA в сокращении организационных задержек. Ограничения включают возможные неучтенные смещающие факторы в реальной практике.

Проведенный Wang Y. et al. (2024) метаанализ 9 РКИ (n=2994) продемонстрировал, что TNK-tPA в дозе 0,25 мг/кг сопоставима с rt-PA (0,9 мг/кг) по эффективности и безопасности при ВВ ТЛТ при ОИИ в течение 4,5 ч от начала симптомов. TNK-tPA значительно увеличивала частоту ранней реканализации сосудов (OR=2,07; 95% CI: 1,19–3,59) и отличного функционального восстановления (mRS 0–1 на 90-й день, OR=1,15; 95% CI: 1,01–1,32), но не отличалась по показателям хорошего восстановления (mRS 0–2), раннего неврологического улучшения или безопасности (сВЧК, смертность) [57]. Сетевой метаанализ не выявил преимуществ других доз TNK-tPA (0,1; 0,32; 0,4 мг/кг). Результаты подтверждают возможность использования TNK-tPA в дозе 0,25 мг/кг в

качестве альтернативы rt-PA, особенно у пациентов с окклюзией крупных артерий, благодаря удобству однократного введения и потенциально более высокой эффективности реканализации. Ограничения включают гетерогенность данных по некоторым исходам и необходимость дальнейших исследований для валидации выводов.

Таким образом, TNK-tPA в дозе 0,25 мг/кг демонстрирует эффективность и безопасность, сопоставимые с rt-PA, в рамках ВВ ТЛТ при ОИИ. Особое преимущество отмечается при окклюзии крупных сосудов, где она обеспечивает лучшую раннюю реперфузию и может оптимизировать подготовку к МТЭ. В то же время более высокие дозы (0,40 мг/кг) связаны с повышенным риском осложнений и их применение не рекомендуется. Перспективным направлением является применение TNK-tPA в расширенном терапевтическом окне и догоспитальных условиях, хотя эти данные требуют дальнейшего изучения. На основании имеющихся доказательств TNK-tPA (0,25 мг/кг) может рассматриваться как предпочтительная альтернатива стандартной терапии благодаря удобству однократного введения и сопоставимому с rt-PA клиническому результату.

Современные исследования подтверждают возможность безопасного и эффективного расширения терапевтического окна для ВВ ТЛТ при ОИИ до 24 ч при строгом отборе пациентов с использованием методов нейровизуализации.

Проведенный Campbell et al. (2019) метаанализ продемонстрировал эффективность ВВ ТЛТ с применением rt-PA у пациентов с ОИИ в расширенном временном окне (4,5–9 ч) или при ОИИ после пробуждения, отобранных по критериям перфузионного несоответствия (КТ/МРТ) [58]. Объединенный анализ 3 РКИ (n=414) выявил значимое повышение вероятности отличного функционального исхода (mRS 0–1) через 3 месяца в группе rt-PA (скорректированный показатель OR=1,86; 95% CI: 1,15–2,99), особенно у пациентов с подтвержденным перфузионным несоответствием (скорректированный показатель OR=2,06; 95% CI: 1,17–3,62). Несмотря на увеличение риска сВЧК (5 против <1%), показатель смертности от всех причин не различался (14 против 9%, p=0,19). Результаты подтверждают целесообразность перфузионной визуализации для расширения терапевтического окна, особенно при недоступности МТЭ, с оптимальным соотношением пользы и риска при использовании автоматизированных методов оценки несоответствия.

В ходе проведенного Günkün et al. (2025) метаанализа выполнена систематическая оценка эффективности и безопасности ВВ ТЛТ у пациентов с ОИИ, получавших лечение за пределами стандартного 4,5-часового терапевтического окна [59]. В исследование были включены данные 8 РКИ, охватывающих 1742 пациента, у которых сравнивались исходы при применении ВВ ТЛТ (rt-PA или TNK-tPA) и стандартной медикаментозной терапии. Основные результаты продемонстрировали, что использование ВВ ТЛТ статистически значимо увеличивало вероятность достижения отличного функционального восстановления (mRS 0–1) через 90 дней (OR=1,43; 95% CI: 1,17–1,75; p=0,0005), а также хорошего функционального исхода (mRS 0–2) (OR=1,36; 95% CI: 1,12–1,66; p=0,002). Однако при этом отмечался повышенный риск развития сВЧК в группе ВВ ТЛТ (OR=4,25; 95% CI: 1,67–10,84; p=0,002), тогда как различия в показателях 90-дневной летальности между группами не достигли статистической значимости (OR=1,28; 95% CI: 0,87–1,89; p=0,21). Дополнительный подгрупповой анализ выявил, что отбор пациентов на основе методов перфузионной визуализации (КТ-/МРТ-перфузия) ассоциировался с более выраженным улучшением функциональных

исходов (OR=1,45; 95% CI: 1,08–1,94) по сравнению с использованием критерия DWI-FLAIR-несоответствия (OR=1,34; 95% CI: 0,94–1,91). Кроме того, применение TNK-tPA продемонстрировало численно более высокую эффективность (OR=1,47; 95% CI: 1,06–2,04) в сравнении с алтеплазой (OR=1,38; 95% CI: 1,08–1,78). Полученные данные подтверждают целесообразность рассмотрения ВВ ТЛТ в расширенном временном окне, особенно в условиях ограниченной доступности МТЭ, однако подчеркивают необходимость тщательного отбора пациентов с учетом индивидуальных рисков. Для дальнейшего уточнения оптимальных критериев назначения ВВ ТЛТ и минимизации потенциальных осложнений требуются дополнительные крупные РКИ.

Результаты метаанализа (Luo JX et al., 2025) 6 РКИ (TIMELESS, TRACE-III, ROSE-TNK, CHABLIS-T II, EXPECTS, HOPE), включавших 1884 пациента с ОИИ, продемонстрировали статистически значимое повышение частоты достижения отличного функционального исхода (mRS 0–1 на 90-й день) при проведении ВВ ТЛТ в расширенном временном окне 4,5–24 ч по сравнению с базисной медикаментозной терапией (RR=1,25; 95% CI: 1,11–1,41; $p=0,001$) [60]. В подгруппе пациентов с подтвержденным перфузионно-диффузионным несоответствием (TIMELESS, TRACE-III, CHABLIS-T II, HOPE) данный эффект был еще более выражен (RR=1,30; 95% CI: 1,04–1,62). При этом не наблюдалось достоверных различий по показателю функциональной независимости (mRS 0–2) между группами (RR=1,14; 95% CI: 0,98–1,32; $p=0,07$), что может быть связано с умеренной гетерогенностью данных ($I^2=40,8\%$). Анализ безопасности показал сопоставимый удельный вес сВЧК (3,2 против 1,5%; RR=1,91; 95% CI: 0,85–4,33; $p=0,09$) и показатель 90-дневной летальности (12,7 против 12,4%; RR=1,02; 95% CI: 0,81–1,29; $p=0,85$) между группами ВВ ТЛТ и МТЭ. Следует отметить, что в исследованиях ROSE-TNK и TRACE-III TNK-tPA продемонстрировала сопоставимую с rt-PA (EXPECTS, HOPE) эффективность в подгруппах без последующего эндоваскулярного вмешательства (RR для mRS 0–1 составил 1,28 и 1,34 соответственно). Наибольшая клиническая польза ВВ ТЛТ наблюдалась у пациентов, не подвергшихся эндоваскулярным вмешательствам (улучшение mRS 0–1 на 31%; RR=1,31; 95% CI: 1,14–1,51), что имеет особое значение для регионов с ограниченным доступом к МТЭ. Необходимо подчеркнуть, что полученные результаты в основном применимы к ОИИ передней циркуляции с нейровизуализационными критериями несоответствия, за исключением исследования EXPECTS, включавшего пациентов с поражением артерий вертебро-базиллярного бассейна. Полученные данные подтверждают принципиальную возможность безопасного расширения терапевтического окна для ВВ ТЛТ до 24 ч у строго отобранных пациентов, однако требуются дальнейшие исследования для оптимизации критериев отбора, уточнения режимов дозирования и оценки эффективности комбинации ВВ ТЛТ с МТЭ в позднем временном окне.

Полученные данные обосновывают расширение временного окна для ВВ ТЛТ до 24 ч при тщательном отборе пациентов с использованием нейровизуализации, что особенно актуально для регионов с ограниченным доступом к МТЭ. Дальнейшие исследования должны оптимизировать критерии отбора и оценить комбинацию ВВ ТЛТ с эндоваскулярными методами в позднем окне.

Современные данные свидетельствуют о безопасности ВВ ТЛТ у пациентов с ОИИ на фоне приема ПОАК, что противоречит текущим клиническим рекомендациям.

Метаанализ 14 исследований (Ghannam et al., 2023) с участием 247 079 пациентов (3610 из которых ВВ ТЛТ проводилась на фоне приема ПОАК) продемонстрировал,

что ВВ ТЛТ у пациентов с ОИИ и недавним приемом ПОАК (в течение 48 ч) не приводит к статистически значимому увеличению риска геморрагических осложнений по сравнению с пациентами, не получавшими антикоагулянтную терапию [61]. Частота сВЧК составила 3% в группе ПОАК против 3,5% в контрольной группе ($RR=0,95$; 95% CI: 0,67–1,36), что согласуется с данными предыдущих исследований (Seiffge et al., 2017; Meinel et al., 2023) [62, 63]. Аналогичные результаты были получены для любого внутримозгового кровоизлияния (12 против 17,3%; $RR=1,23$; 95% CI: 0,61–2,48) и серьезных системных кровотечений (0,7 против 0,6%; $RR=1,27$; 95% CI: 0,79–2,02). Важно отметить, что функциональная независимость (mRS 0–2) через 90 дней наблюдения также не различалась между группами (57 против 56,8%; $RR=1,21$; 95% CI: 0,40–3,67), что подтверждает сопоставимую эффективность ВВ ТЛТ у пациентов с ПОАК (Xian et al., 2017; Kam et al., 2022) [64, 65]. Кроме того, применение идаруцизумаба (антидота к дабигатрану) не оказывало значимого влияния на риск сВЧК, что требует дальнейшего изучения в проспективных исследованиях (Kermer et al., 2020; Šaňák et al., 2018) [66, 67]. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о безопасности ВВ ТЛТ у пациентов с ОИИ на фоне приема ПОАК, особенно в случаях, когда время последнего приема препарата неизвестно. Однако для окончательных выводов и пересмотра клинических рекомендаций необходимы РКИ, учитывающие тип и дозу антикоагулянта, а также время его последнего приема.

Эти выводы подтверждаются более поздним метаанализом (Alam et al., 2024), который также выявил значительное снижение риска сВЧК у пациентов на ПОАК ($RR=0,82$; 95% CI: 0,68–0,99) и отсутствие значимой связи между предшествующим применением ПОАК и любыми серьезными осложнениями, связанными с rt-PA, в течение 36 ч, серьезным системным или опасным для жизни кровотечением в течение 36 ч, смертностью в течение 3 месяцев или оценкой по шкале mRS через 3 месяца [68] в сравнении с пациентами, не получавшими ПОАК.

Полученные результаты подтверждают, что ВВ ТЛТ не увеличивает риск геморрагических осложнений у пациентов на ПОАК и демонстрирует сопоставимую эффективность, что требует пересмотра существующих противопоказаний к ВВ ТЛТ в данной популяции.

Пандемия COVID-19 оказала значительное влияние на оказание помощи пациентам с острыми цереброваскулярными заболеваниями, включая ограничения в проведении ВВ ТЛТ. Как отмечают Mosconi и Paciaroni (2022), в условиях перегруженности национальных систем здравоохранения наблюдались снижение госпитализаций по поводу ОИИ, задержки в доставке пациентов и ограниченный доступ к реперфузионной терапии, включая ВВ ТЛТ [69]. У пациентов с COVID-19 ОИИ чаще имел кардиоэмболический или криптогенный характер, а также ассоциировался с более тяжелым неврологическим дефицитом и худшими исходами. На фоне гипервоспалительного синдрома и коагулопатии, характерных для COVID-19, повышался риск ранней реокклюзии и геморрагических осложнений после ВВ ТЛТ, что требовало индивидуального подхода к ее назначению. В условиях пандемии телемедицина стала ключевым инструментом для организации экстренной помощи, однако отмечалось снижение количества телеконсультаций, особенно среди пациентов с легкими симптомами. Таким образом, пандемия COVID-19 подчеркнула необходимость адаптации протоколов ВВ ТЛТ с учетом повышенного тромбогенного риска и ограниченных ресурсов здравоохранения.

В настоящее время ведется ряд клинических исследований, направленных на оптимизацию и расширение возможностей реперфузионной терапии при ОИИ. Особое внимание уделяется как совершенствованию фармакологических подходов, так и организационным моделям оказания помощи.

Одним из примеров является исследование IA-SUCCESS (NCT05931489, Франция), в ходе которого планируется провести оценку эффективности и безопасности дополнительной интраартериальной тромболитической терапии с применением rt-PA у пациентов с успешной реканализацией при МТЭ. Другим направлением является создание регистра TETRIS (Европа, координация во Франции), посвященного изучению применения TNK-tPA в реальной клинической практике у пациентов с ОИИ как с окклюзией крупных сосудов, так и без нее, что позволит оценить ее безопасность и эффективность вне рамок рандомизированных исследований. Важное значение имеет и проект SIFT (NCT06340949, Норвегия), направленный на определение безопасности внутривенного тромболизиса у пациентов, получающих ингибиторы фактора Ха, что потенциально может изменить существующие ограничения в международных рекомендациях. Масштабное исследование ACT-GLOBAL (ACT WHEN-001, NCT06352632, международное, включая США, Европу и Азию) разрабатывает оптимальные стратегии применения TNK-tPA, включая подбор дозировки, использование у пациентов после приема прямых ПОАК и в сочетании с эндоваскулярными методами. Перспективным организационным направлением является рандомизированное исследование ASPHALT (NCT06037080, Франция), направленное на оценку клинической и экономической эффективности внедрения МИБ, способных начинать ТЛТ на догоспитальном этапе оказания помощи.

Таким образом, современные исследования охватывают широкий спектр задач – от оценки новых схем и условий применения rt-PA и TNK-tPA до внедрения инновационных организационных моделей помощи, что в перспективе должно привести к дальнейшему снижению постинсультной инвалидизации и смертности.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эффективная реперфузионная терапия является ключевым фактором снижения инвалидности и смертности при остром ишемическом инсульте. В настоящее время активно развиваются и внедряются современные подходы, основанные на расширении терапевтического окна для реперфузии благодаря нейровизуализации и интеграции эндоваскулярных методов, проводится сравнительное исследование эффективности и безопасности тромболитических агентов, изучается комбинированная реперфузионная терапия и ее влияние на исходы. Стандартом тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте в настоящий момент остается алтеплаза. Однако тенектеплаза имеет ряд преимуществ (болюсное введение, высокая фибрин-специфичность), что позволяет предполагать целесообразность ее использования с целью осуществления медикаментозной реперфузии при данной патологии. Уточнение критериев отбора пациентов для данной терапии, сравнительная оценка долгосрочных результатов лечения позволят оказать влияние на исходы и улучшить качество жизни пациентов.

В Республике Беларусь алтеплаза также является стандартом внутривенной тромболитической терапии при остром ишемическом инсульте. Однако учитывая мировые тенденции, требуются собственные исследования, направленные на изучение

сравнительной эффективности тромболитической терапии с использованием тенектазы и алтеплазы, разработку критериев отбора пациентов для медикаментозной реперфузии конкретным препаратом, оценку ранних и отдаленных исходов с целью снижения инвалидизации и улучшения качества жизни пациентов, перенесших острый ишемический инсульт.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hilken NA, Casolla B, Leung TW, et al. Stroke. *Lancet*. 2024;403(10446):2820–36. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00642-1
2. GBD 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133–61. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00757-8
3. Mitkovskaya NP, Gerasimenok DS, Kartun LV, et al. Ischemic cerebral complications of ST-segment elevation myocardial infarction. *Kardiologiya v Belarusi*. 2012;5(24):64–75. (in Russian)
4. Lin J, Zuo W, Jin H, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke: development and update. *Brain Commun*. 2025;7(3):fcaf164. doi: 10.1093/braincomms/fcaf164
5. Nikitin D, Choi S, Mican J, et al. Development and testing of thrombolytics in stroke. *J Stroke*. 2021;23(1):12–36. doi: 10.5853/jos.2020.03349
6. Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet*. 1995;346(8989):1509–14. doi: 10.1016/S0140-6736(95)92044-5
7. Multicenter Acute Stroke Trial-Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 1996;335(3):145–50. doi: 10.1056/NEJM199607183350301
8. Australian Streptokinase (ASK) Trial Study Group. Streptokinase for acute ischemic stroke with relationship to time of administration. *JAMA*. 1996;276(12):961–6.
9. 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
10. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2008;359(13):1317–29. doi: 10.1056/NEJMoa0804656
11. Thomalla G, Boutitie F, Fiebach JB, et al. Stroke with unknown time of symptom onset: baseline clinical and magnetic resonance imaging data of the first thousand patients in WAKE-UP. *Stroke*. 2017;48(3):770–3. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015233
12. Wang Y, Li S, Pan Y, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2023;401(10377):645–54. doi: 10.1016/S0140-6736(22)02600-9
13. Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (ACT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2022;400(10347):161–9. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01054-6
14. Li S, Wang X, Jin A, et al. Safety and efficacy of reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a phase 2 randomized controlled trial. *Stroke*. 2024;55(2):366–75. doi: 10.1161/STROKEAHA.123.045193
15. 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):LXII. doi: 10.1177/2396987321989865
16. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(12):e343–61. doi: 10.1161/STR.0000000000000152
17. Alamowitch S, Turc G, Palaodimou L, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2023;8(1):8–54. doi: 10.1177/23969873221150022
18. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med*. 2019;380(19):1795–803. doi: 10.1056/NEJMoa1813046
19. Berkhemer OA, Majoie CB, Dippjen DW. Intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(12):1178–9. doi: 10.1056/NEJMc1501204
20. Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1009–18. doi: 10.1056/NEJMoa1414792
21. Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1019–30. doi: 10.1056/NEJMoa1414905
22. Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2296–306. doi: 10.1056/NEJMoa1503780
23. Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke. *N Engl J Med*. 2015;372(24):2285–95. doi: 10.1056/NEJMoa1415061
24. 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. *Stroke*. 2019;50(12):e344–418. doi: 10.1161/STR.0000000000000211
25. Ministry of Health of the Republic of Belarus. Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)". Approved by Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No 8 of 18 Jan 2018. Minsk; 2018. 126 p. (in Russian)
26. Mikulik R, Neto G, Sedani R, et al. Differences in acute ischemic stroke treatment: a cross-sectional study from international registry of stroke care quality (RES-Q). *Int J Stroke*. 2025 Jul 23;17474930251364082. Epub ahead of print. PMID: 40698920. doi: 10.1177/17474930251364082
27. Tsigoulis G, Katsanos AH, Kadlecová P, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke in the golden hour: propensity-matched analysis from the SITS-EAST registry. *J Neurol*. 2017;264(5):912–20. doi: 10.1007/s00415-017-8461-8

28. Binbrek AS, Rao NS, Neimane D, et al. Comparison of rapidity of coronary recanalization in men with tenecteplase versus alteplase in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2004;93(12):1465–8. doi: 10.1016/j.amjcard.2004.03.004
29. Ladumor H, Vilanilam GK, Ameli S, et al. CT perfusion in stroke: comparing conventional and RAPID automated software. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2024;53(2):201–7. doi: 10.1067/j.cpradiol.2023.10.011
30. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. DWI-FLAIR mismatch for identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PRE-FLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol*. 2011;10(11):978–86. doi: 10.1016/S1474-4422(11)70192-2
31. Turc G, Tsiygoulis G, Audebert HJ, et al. European Stroke Organisation–European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy expedited recommendation on intravenous thrombolysis before mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2022;7(1):l–XXVI. doi: 10.1177/23969873221076968
32. Tanaka K, Goyal M, Menon BK, et al. Significance of baseline ischemic core volume on stroke outcome after endovascular therapy in patients aged ≥ 75 years: a pooled analysis of individual patient data from 7 trials. *Stroke*. 2022;53(12):3564–71. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.039774
33. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(7):CD000213. doi: 10.1002/14651858.CD000213.pub3
34. Gottlieb M, Carlson JN, Westrick J, et al. Endovascular thrombectomy with versus without intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;4(4):CD015721. doi: 10.1002/14651858.CD015721.pub2
35. Turc G, Hadziahmetovic M, Walter S, et al. Comparison of mobile stroke unit with usual care for acute ischemic stroke management: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2022;79(3):281–90. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.5321
36. Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (ATTEST): a phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study. *Lancet Neurol*. 2015;14(4):368–76. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70017-7
37. Haley EC Jr, Thompson JL, Grotta JC, et al. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010;41(4):707–11. doi: 10.1161/STROKEAHA.109.572040
38. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018;378(17):1573–82. doi: 10.1056/NEJMoa1716405
39. Li S, Pan Y, Wang Z, et al. Safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in patients with acute ischaemic stroke (TRACE): a multicentre, randomised, open-label, blinded-endpoint (PROBE) controlled phase II study. *Stroke Vasc Neurol*. 2022;7(1):47–53. doi: 10.1136/svn-2021-000978
40. Bivard A, Zhao H, Churilov L, et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(6):520–27. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00171-5
41. Burgos AM, Saver JL. Evidence that Tenecteplase Is Noninferior to Alteplase for Acute Ischemic Stroke: Meta-Analysis of 5 Randomized Trials. *Stroke*. 2019;50(8):2156–62. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.025080
42. Gerschenfeld G, Liegey JS, Laborne FX, et al. Treatment times, functional outcome, and hemorrhage rates after switching to tenecteplase for stroke thrombolysis: Insights from the TETRIS registry. *Eur Stroke J*. 2022;7(4):358–64. doi: 10.1177/23969873221113729
43. Nepal G, Kharel G, Ahamed ST, Basnet B. Tenecteplase versus Alteplase for the Management of Acute Ischemic Stroke in a Low-income Country–Nepal: Cost, Efficacy, and Safety. *Cureus*. 2018;10(2):e2178. doi: 10.7759/cureus.2178
44. Beharry J, Waters MJ, Drew R, et al. Dabigatran Reversal Before Intravenous Tenecteplase in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2020;51(5):1616–19. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.028327
45. Mahawish K, Gommans J, Kleining T, Lallu B, Tyson A, Ranta A. Switching to Tenecteplase for Stroke Thrombolysis: Real-World Experience and Outcomes in a Regional Stroke Network. *Stroke*. 2021;52(10):e590–e593. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035931
46. Zhong CS, Beharry J, Salazar D, et al. Routine Use of Tenecteplase for Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2021;52(3):1087–90. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030859
47. Psychogios K, Palaodimou L, Katsanos AH, et al. Real-world comparative safety and efficacy of tenecteplase versus alteplase in acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1756286420986727. doi: 10.1177/1756286420986727
48. Gerschenfeld G, Smadja D, Turc G, et al. Functional Outcome, Recanalization, and Hemorrhage Rates After Large Vessel Occlusion Stroke Treated With Tenecteplase Before Thrombectomy. *Neurology*. 2021;97(22):e2173–84. doi: 10.1212/WNL.00000000000012915
49. Alemseged F, Ng FC, Williams C, et al. Tenecteplase vs Alteplase Before Endovascular Therapy in Basilar Artery Occlusion. *Neurology*. 2021;96(9):e1272–77. doi: 10.1212/WNL.00000000000011520
50. Tsiygoulis G, Katsanos AH, Christogiannis C, et al. Intravenous Thrombolysis with Tenecteplase for the Treatment of Acute Ischemic Stroke. *Ann Neurol*. 2022;92(3):349–57. doi: 10.1002/ana.26445
51. Logallo N, Novotny V, Assmus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial. *Lancet Neurol*. 2017;16(10):781–88. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3
52. Kvistad CE, Naess H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(6):511–19. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00124-7
53. Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2012;366(12):1099–1107. doi: 10.1056/NEJMoa1109842
54. Meng X, Li S, Dai H, et al. Tenecteplase vs Alteplase for Patients With Acute Ischemic Stroke: The ORIGINAL Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2024;332(17):1437–45. doi: 10.1001/jama.2024.14721
55. Ifzaal M, Bughio SA, Rizvi SAFA, et al. Efficacy and safety of tenecteplase administration in extended time window for acute ischemic stroke: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2025;34(7):108338. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108338
56. Zarzour A, Batot C, Boisseau W, et al. Tenecteplase versus Alteplase before thrombectomy: A comprehensive evaluation of clinical and angiographic impact: Insights from the ETIS registry. *J Neuroradiol*. 2024;51(4):101189. doi: 10.1016/j.neuroradiol.2024.101189
57. Wang Y, Cai X, Fang Q, Zhu J. Efficacy and safety outcomes of Tenecteplase versus Alteplase for thrombolysis of acute ischemic stroke: A meta-analysis of 9 randomized controlled trials. *J Neurol Sci*. 2024;458:122912. doi: 10.1016/j.jns.2024.122912
58. Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, 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):139–47. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0
59. Günkân A, Ferreira MY, Vilardo M, et al. Thrombolysis for Ischemic Stroke Beyond the 4.5-Hour Window: A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Stroke*. 2025;56(3):580–90. doi: 10.1161/STROKEAHA.124.048536
60. Luo JX, Li ZQ, Meng ZZ, et al. Thrombolysis for ischemic stroke at 4.5 to 24 hours: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2025;34(8):108408. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2025.108408

61. Ghannam M, AlMajali M, Galecio-Castillo M, et al. Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients With Recent Direct Oral Anticoagulant Use: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc.* 2023;12(24):e031669. doi: 10.1161/JAHA.123.031669
62. Seiffge DJ, Traenka C, Polymeris AA, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Stroke Taking Rivaroxaban Using Drug Specific Plasma Levels: Experience with a Standard Operation Procedure in Clinical Practice. *J Stroke.* 2017;19(3):347–55. doi: 10.5853/jos.2017.00395
63. Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients With Ischemic Stroke and Recent Ingestion of Direct Oral Anticoagulants. *JAMA Neurol.* 2023;80(3):233–43. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.4782
64. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of Intravenous Recombinant Tissue Plasminogen Activator in Patients With Acute Ischemic Stroke Who Take Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants Before Stroke. *Circulation.* 2017;135(11):1024–35. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023940
65. Kam W, Holmes DN, Hernandez AF, et al. Association of Recent Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants With Intracranial Hemorrhage Among Patients With Acute Ischemic Stroke Treated With Alteplase. *JAMA.* 2022;327(8):760–71. doi: 10.1001/jama.2022.0948
66. Kermer P, Eschenfelder CC, Diener HC, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany-Updated series of 120 cases. *Int J Stroke.* 2020;15(6):609–18. doi: 10.1177/1747493019895654
67. Šaňák D, Jakubiček S, Černík D, et al. Intravenous Thrombolysis in Patients with Acute Ischemic Stroke after a Reversal of Dabigatran Anticoagulation with Idarucizumab: A Real-World Clinical Experience. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018;27(9):2479–83. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.05.004
68. Alam K, Khan AN, Fatima A, et al. Assessing mortality and safety of IV thrombolysis in ischemic stroke patients on direct oral anticoagulants (DOACs): A systematic review and meta-analysis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2024;246:108523. doi: 10.1016/j.clineuro.2024.108523
69. Mosconi MG, Paciaroni M. Treatments in Ischemic Stroke: Current and Future. *Eur Neurol.* 2022;85(5):349–66. doi: 10.1159/000525822