

Сравнение эффективности алтеплазы и фортеплазы в реперфузионной терапии ишемического инсульта: ретроспективное когортное исследование

А. Р. Авидзба^{1,2*}, В. А. Саскин^{1,2}, А. М. Никонов^{1,2}, А. Хуссейн^{1,2}, М. Ю. Киров^{1,2}

¹ Северный государственный медицинский университет Минздрава России, Россия, 163069, Архангельская область, г. Архангельск, Троицкий пр-т, д. 51

² Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волоевича, Россия, 163001, Архангельская область, г. Архангельск, ул. Суворова, д. 1

Для цитирования: А. Р. Авидзба, В. А. Саскин, А. М. Никонов, А. Хуссейн, М. Ю. Киров. Сравнение эффективности алтеплазы и фортеплазы в реперфузионной терапии ишемического инсульта: ретроспективное когортное исследование. *Общая реаниматология*. 2026; 22 (1): 41–48. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2026-1-2628> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Алексей Роланович Авидзба, avidzba_a@rambler.ru

Резюме

Цель исследования. Сравнение эффективности тромболитической терапии фортеплазой и алтеплазой у пациентов с ишемическим инсультом в клинической практике.

Материалы и методы. Провели одноцентровое ретроспективное когортное исследование по данным регистра реперфузионных вмешательств регионального сосудистого центра г. Архангельска. Первичной конечной точкой было функциональное восстановление пациентов на момент выписки из стационара. Вторичными конечными точками были частота развития внутричерепных кровоизлияний 2-го типа по Гейдельбергской классификации, летальность, длительность госпитализации в региональном сосудистом центре. Использовали методы описательной статистики. Строили простые и многомерные линейные и логистические регрессионные модели для оценки взаимосвязи применения фортеплазы и достижения функционального восстановления и длительности госпитализации.

Результаты. В исследование включили 213 пациентов, из которых 111 (52,1%) были мужчинами. Возраст составил 68 (60; 76) лет, фортеплазу применили в 91 (42,7%) случае. 0–2 балла по модифицированной шкале Рэнкина зарегистрировали в 52 (57,14%) и в 51 (41,8%) случаях в группах фортеплазы и алтеплазы, соответственно, $p=0,019$. После коррекции на возможные конфаундеры взаимосвязи достижения хорошего функционального восстановления и применения фортеплазы не определяли: скорректированное отношение шансов — 1,04 [95% ДИ 0,54–2,01], $p=0,91$. В группе фортеплазы инцидентность паренхиматозных кровоизлияний 2 типа зарегистрировали равной 3,3 против 0,8% в группе алтеплазы, $p=0,315$. В группе фортеплазы летальность составила 6,59 против 11,48% в группе алтеплазы, $p=0,247$. Применение фортеплазы не было связано с длительностью госпитализации в многомерном анализе: $B=-0,54$ [95% ДИ -3,74–2,66], $p=0,741$.

Заключение. Проведение тромболитической терапии фортеплазой является эффективным и безопасным методом терапии в острейшем периоде ишемического инсульта. Частота достижения хорошего функционального восстановления, инцидентность ВЧК и длительность госпитализации при применении фортеплазы сравнимы с показателями, полученными при назначении алтеплазы при коррекции на значимые конфаундеры.

Ключевые слова: алтеплаза; фортеплаза; ишемический инсульт; системный тромболитизис

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparison of Alteplase and Fortepase Efficacy in Reperfusion Therapy of Ischemic Stroke: a Retrospective Cohort Study

Alexey R. Avidzba^{1,2*}, Vitaliy A. Saskin^{1,2}, Anton M. Nikonov^{1,2},
Ayyaz Hussain^{1,2}, Mikhail Y. Kirov^{1,2}

¹ Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia, 51 Troitsky Ave., 163069 Arkhangelsk, Arkhangelsk region, Russia

² Volosevich City Clinical Hospital No.1,

1 Suvorova Str., 163001 Arkhangelsk, Arkhangelsk region, Russia

Summary

The aim of the study. To compare the effectiveness of thrombolytic therapy in patients with ischemic stroke with forteplase and alteplase in clinical practice.

Materials and methods. A single-center retrospective cohort study was conducted using data from the reperfusion interventions registry at the Arkhangelsk regional vascular center. The primary endpoint was patients' functional recovery at discharge from the hospital. The incidence of type 2 intracranial hemorrhages according to the Heidelberg bleeding classification, mortality, and the duration of hospital stay were analyzed

as the secondary endpoints. Descriptive statistics were used. Simple and multivariate multiple linear and logistic regression models were constructed to assess the relationship of alteplase use with functional recovery and length of hospital stay.

Results. The study involved 213 patients with the mean age of 68 (60; 76) years, including 111 (52.1%) men. Alteplase was used in 91 (42.7%) patients. Modified Rankin scale scores of 0–2 were documented in 52 (57.14%) and 51 (41.8%) patients in the alteplase and tenecteplase groups, respectively, $p=0.019$. After correction for potential confounders, no relationship was found between achieving good functional recovery and the use of alteplase: adjusted odds ratio was 1.04 [95% CI 0.54–2.01], $p=0.91$. The incidence of type 2 parenchymal hemorrhages was 3.3% in the alteplase group vs 0.8% in the tenecteplase group, $p=0.315$, and the mortality rates were 6.59% vs 11.48%, respectively, $p=0.247$. The use of alteplase did not affect the length of hospital stay in a multivariate analysis: $B=-0.54$ [95% CI -3.74–2.66], $p=0.741$.

Conclusion. Thrombolysis with alteplase is an effective and safe method of treatment in the acute period of ischemic stroke. Rates of achieving good functional recovery, incidence of intracranial hemorrhage, and length of hospital stay were comparable in groups treated with alteplase and tenecteplase after correction for significant confounders.

Keywords: alteplase; tenecteplase; ischemic stroke; systemic thrombolysis

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Информация об авторах/Information about the authors:

Алексей Роланович Авидзба/Alexey R. Avidzba: <https://orcid.org/0000-0002-2397-353X>

Виталий Александрович Саскин/Vitaliy A. Saskin: <https://orcid.org/0009-0006-8326-5021>

Антон Михайлович Никонов/Anton M. Nikonov: <https://orcid.org/0000-0002-4660-6767>

Айяз Хуссейн/Ауяз Hussain: <https://orcid.org/0000-0003-1476-3693>

Михаил Юрьевич Киров/Mikhail Y. Kirov: <https://orcid.org/0000-0002-4375-3374>

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Тромболитическая терапия (ТЛТ) является первой линией терапии у пациентов с ишемическим инсультом (ИИ) в «терапевтическом окне» [1–3]. Применение ТЛТ и механических методик реканализации позволяет улучшить функциональное восстановление пациентов после ИИ [4, 5]. С учетом высокой распространенности ИИ во взрослой популяции и значимой инвалидизации пациентов после перенесенной интракраниальной катастрофы увеличение частоты применения реперфузионных вмешательств является одной из ведущих задач организации медицинской помощи пациентам с ИИ [6, 7]. Кроме того, ИИ является большой экономической проблемой в странах со стареющим населением и приводит к высокой нагрузке на систему социальной защиты населения, увеличивая и без того высокие затраты на это направление бюджетной политики [8–10].

Одним из наиболее перспективных направлений в вопросе количественного роста реперфузионных вмешательств является внедрение в широкую клиническую практику комплексных методик нейровизуализации с целью отбора пациентов для проведения реперфузии за пределами классического «терапевтического окна», которое составляет 4,5–6 ч от дебюта заболевания [7, 11]. Так, применение перфузионных исследований головного мозга при помощи спиральной компьютерной томографии (СКТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) на сегодняшний день активно изучается в клинических исследованиях и уже включено в современные отечественные и зарубежные клинические рекомендации и протоколы лечения

пациентов с ИИ [3]. Другой доступной опцией нейровизуализации, позволяющей расширить терапевтическое окно, является МРТ головного мозга с оценкой DWI/Flair несоответствия [12, 13]. На сегодняшний день данный метод используется не только при отборе пациентов для выполнения реперфузии в случае неизвестной экспозиции заболевания, но и у пациентов с известным временем от дебюта заболевания за пределами терапевтического окна при большом объеме ядра ишемии [14, 15]. Таким образом применение комплексных методик нейровизуализации позволяет расширить показания к применению реперфузии. Обратной стороной этого может быть увеличение частоты симптомных внутримозговых кровоизлияний (сВЧК) в данной когорте пациентов ввиду большего времени экспозиции по сравнению с классическими подходами [13, 16]. Учитывая данный тренд, представляется актуальным поиск способов снижения риска развития геморрагических трансформаций зоны ишемии, одним из которых является применение современных тромболитиков с удовлетворительным профилем безопасности.

Одним из первых документированных случаев использования системного тромболитика в лечении ИИ является применение фибринолизина у Маршала Советского Союза Г. К. Жукова 22 января 1986 г. по поводу прогрессирующего инсульта в вертебро-базиллярном бассейне [17]. Вплоть до конца XX в. рутинное применение тромболитика при ИИ было невозможным ввиду отсутствия широкого распространения компьютерной томографии, что не позволяло точно дифференцировать вариант

инсульта. Только в 1996 г. в США был зарегистрирован первый тромболитик для лечения ИИ — алтеплаза [4]. Будучи фибринолитиком 2-го поколения, данный препарат обладает достаточной эффективностью и безопасностью. На сегодняшний день алтеплаза является золотым стандартом ТЛТ ишемического инсульта, однако в последнее десятилетие в рутинной клинической практике стали появляться новые тромболитики.

В период с 2010 по 2025 гг. был опубликован ряд работ, посвященных применению тенектеплазы — тромболитика 3-го поколения, характеризующегося более высокой афинностью к фибрину, что должно было бы предопределить снижение частоты геморрагических осложнений ТЛТ, однако по результатам исследований эффективность тенектеплазы и ее профиль безопасности оказались сравнимы с алтеплазой [18–20]. По результатам систематического обзора и мета-анализа, проведенного авторами клинических рекомендаций Европейской Организации Инсульта (European Stroke Organisation — ESO), включившего данные трех рандомизированных исследований, подтверждается тезис о сравнимости эффективности и безопасности тенектеплазы и алтеплазы в реперфузионной терапии ишемического инсульта [1].

Другим современным тромболитиком является фортеплаза (рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы) [21]. Так, в 2021 г. в журнале *Lancet Neurology* опубликовано рандомизированное контролируемое исследование FRIDA, посвященное оценке эффективности фортеплазы в ТЛТ при ИИ по сравнению с алтеплазой [22]. После публикации данной работы в клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации включена возможность использования фортеплазы в лечении пациентов с ИИ [3]. На сегодняшний день появился практический опыт применения данного препарата, что обуславливает актуальность проведения обсервационных исследований по данной теме.

Цель работы — сравнение эффективности ТЛТ фортеплазой и алтеплазой у пациентов с ИИ в клинической практике.

Материал и методы

Для проведения данного одноцентрового ретроспективного когортного исследования использовали данные регистра реперфузионной терапии регионального сосудистого центра (РСЦ) ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» (г. Архангельск), на базе которого ежегодно оказывается медицинская помощь 1300–1400 пациентам с острым нарушением

мозгового кровообращения. В анализ включили данные за период с 1 января 2023 г. по 1 июля 2025 г.

Результаты исследования представили согласно рекомендациям EQUATOR network для когортных исследований [23].

Протокол создания данного регистра был одобрен локальным этическим комитетом ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» (г. Архангельск) 21 сентября 2023 г. Сбор данных происходил без получения информированного согласия ввиду наблюдательного характера регистра, не требующего дополнительных лечебно-диагностических вмешательств, кроме рутинных (процедура «*waived informed consent*» — разрешение на отступление от требования получения информированного согласия).

В регистр включали пациентов старше 18 лет с диагнозом ИИ, которым проводили реперфузионные вмешательства (ТЛТ и механические методики реканализации) на базе РСЦ. Для целей данного исследования в анализ включали пациентов, которым была проведена ТЛТ (как изолированная, так и в рамках этапной реперфузии). Исключали пациентов из анализа в случае отсутствия данных о функциональном восстановлении на момент выписки из стационара или других исходах.

ТЛТ проводили по показаниям согласно действующим клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения Российской Федерации и международных сообществ [3, 24]. В случае неизвестной экспозиции заболевания пациентов отбирали для проведения ТЛТ по данным МРТ головного мозга при наличии DWI/Flair несоответствия. Во всех случаях решение о проведении ТЛТ принимали консилиумом в составе врача-невролога и врача анестезиолога-реаниматолога. Все пациенты, включенные в регистр, с целью системного тромболитизиса получали алтеплазу в рекомендуемой дозе 0,9 мг/кг или 0,6 мг/кг при возрасте старше 80 лет по стандартной схеме (десять процентов рассчитанной дозы вводили внутривенно болюсом в течение первых 60 с, а остальные 90% вводили в течение 1 ч), или фортеплазу 10 мг внутривенно болюсно. Применение фортеплазы относительно алтеплазы считали переменной воздействия.

Для целей последующего анализа из регистра выбрали следующие возможные конфаундеры: пол, возраст, сопутствующая патология, время от дебюта заболевания до начала ТЛТ, показатель гликемии при поступлении, максимальное систолическое артериальное давление (САД) в первые сутки от ТЛТ, факт выполнения этапной реперфузии (ТЛТ в сочетании с механическими методиками реканализации), тяжесть неврологического дефицита при поступлении, которую оценивали при помощи общепринятой шкалы инсульта Национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS) [25]. Из вышеперечисленных факторов свойством модификации эффекта может обладать этапная реперфузия,

однако ввиду малого количества наблюдений с выполнением данного вмешательства от стратифицированного анализа решили воздержаться.

СКТ головного мозга выполняли при использовании томографов Revolution EVO (General Electric, США), Brilliance CT 64 (Philips, Нидерланды) или «Sytec-S 2000i» (General Electric, США). Мониторинг показателей гемодинамики проводили с помощью мониторов GE PROCARE B40 (США) или Comen WQ-002 (КНР). Управление артериальным давлением осуществляли согласно отечественным и международным рекомендациям: САД поддерживали на уровне менее 180 мм рт. ст. Диастолическое АД корректировали при превышении 110 мм рт. ст. Для коррекции АД использовали внутривенные формы урапидила и азаметония бромида.

В качестве первичной конечной точки регистрировали функциональное восстановление на момент выписки из стационара, оцениваемое по модифицированной шкале Рэнкина (modified Rankin scale — mRS). Оценку реабилитационного диагноза и потенциала во всех случаях проводили мультидисциплинарной бригадой. Хорошим функциональным восстановлением определили 0–2 балла по mRS. В качестве вторичных конечных точек оценивали госпитальную летальность, частоту развития внутричерепных кровоизлияний (ВЧК) согласно Гейдельбергской классификации [26] и паренхиматозных гематом 2-го типа (ПК 2) отдельно (класс 2 по Гейдельбергской классификации), а также тяжелых аллергических реакций и длительность госпитализации.

Статистический анализ данных. Количественные переменные представили, как среднее (M) и стандартное отклонение (SD) для переменных с нормальным распределением, медиана (Me) и 25, 75 квартиль — при скошенном распределении. Нормальность распределения оценивали при помощи метода Шапиро–Уилка. Дихотомические переменные представили в формате абсолютных значений и процентных долей. Различия между несвязанными выборками оценивали с помощью критерия Манна–Уитни ввиду ненормального распределения переменных. Для анализа различий качественных переменных использовали точный тест Фишера.

С целью оценки взаимосвязи применения фортеплазы (относительно алтеплазы) и достижения хорошего функционального восстановления (mRS 0–2 против mRS 3–6) использовали простые и многомерные регрессионные модели. Для отбора значимых конфаундеров строили одномерные модели с оценкой связи всех демографических, клинических и лабораторных параметров и функционального исхода. По результатам данного анализа следующие переменные значимо ассоциировались с функциональным исходом: возраст пациента, оценка по NIHSS при поступлении, максимальное САД в первые 24 ч после ТЛТ, факт применения этапной реперфузии. С учетом результатов этого анализа строили многомерные регрессионные модели, все переменные вводили в мо-

дель одномоментно. Результаты представили в качестве отношения шансов (ОШ) и скорректированного ОШ (сОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ).

Для оценки связи применения фортеплазы и длительности госпитализации строили простые и многомерные линейные регрессионные модели. Для отбора конфаундеров, значимо связанных с длительностью госпитализации, провели одномерный анализ, тестируя все возможные конфаундеры. По его результатам только тяжесть неврологического дефицита при поступлении, оцениваемая по NIHSS, связана с зависимой переменной. В итоговую модель переменные включили одномоментно. Результаты представили в виде регрессионных коэффициентов B с 95% доверительными интервалами.

Статистический анализ данных проводили при помощи программного обеспечения STATA 14 MP (StataCorp, США).

Результаты

За время проведения исследования в РСЦ поступило 2126 пациентов с ИИ, из них ТЛТ выполнили 216 пациентам (включены в регистр), что составляет 10,2%. В итоговый анализ включили 213 пациентов (рис. 1).

Из 213 пациентов, включенных в итоговый анализ, 111 (52,1%) были мужчинами. Медиана возраста составила 68 (60; 76) лет, фортеплазу использовали в 91 (42,7%) случае. Подробную клинко-демографическую характеристику представили в табл. 1.

Медианный балл по mRS при выписке в выборке составил 3 (1; 4), при этом хорошего функционального восстановления достигли у 103 (48,36%) пациентов. В группе фортеплазы балл по mRS при выписке составил 2 (1; 3)

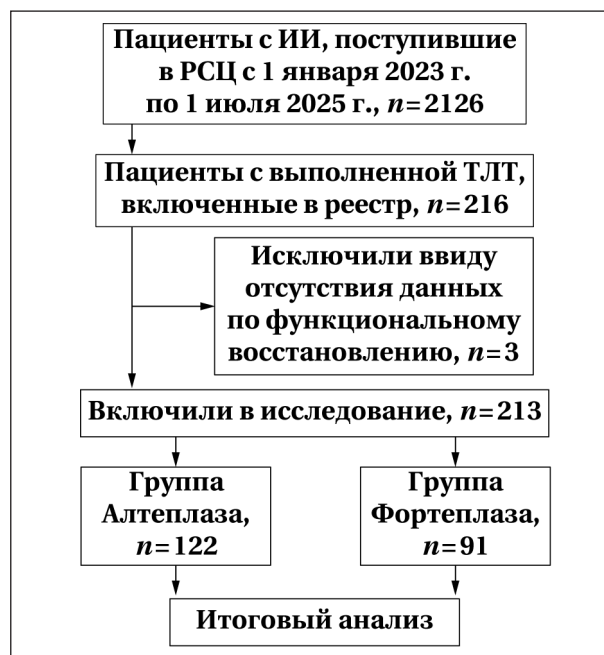


Рис. 1. Схема отбора пациентов в исследование.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов.

Показатели	Значения показателей в общей выборке и группах			p*
	Вся выборка, n= 213	Алтеплаза, n= 122	Фортеплаза, n=91	
Пол, мужчин, n (%)	111 (52,11)	68 (55,74)	43 (47,25)	0,267
Возраст, годы, Me (Q1; Q3)	68 (60; 76)	68 (60; 76)	68 (60; 76)	0,978
Экспозиция заболевания на момент поступления в стационар, мин, Me (Q1; Q3)	180 (140; 230)	176 (133; 220)	185 (153; 230)	0,128
NIHSS при поступлении, баллы, Me (Q1; Q3)	8 (5; 17)	11 (6; 19)	6 (5; 10)	p<0,001
Максимальное САД за первые 24 ч, мм рт. ст., Me (Q1; Q3)	169 (152; 180)	170 (152; 180)	165 (150; 179)	0,221
Гликемия при поступлении, ммоль/л	6,5 (5,6; 8)	6,5 (5,7; 7,6)	6,3 (5,6; 8,3)	0,863
Применение этапной реперфузии, n (%)	19 (8,92)	16 (13,1)	3 (3,3)	0,014
Сопутствующие заболевания				
Артериальная гипертензия, n (%)	204 (95,77)	115 (94,26)	89 (97,8)	0,306
Сахарный диабет, n (%)	34 (15,96)	18 (14,75)	16 (17,58)	0,577
Фибрилляция предсердий, n (%)	45 (21,13)	26 (21,31)	19 (20,88)	1,0

Примечание. Здесь и в табл. 2: NIHSS — шкала оценки тяжести инсульта; САД — систолическое артериальное давление. * — разница между группами фортеплазы и алтеплазы.

Таблица 2. Взаимосвязь применения фортеплазы и достижения хорошего функционального восстановления (mRS 0–2).

Предиктор	Одномерный анализ			Скорректированный анализ		
	ОШ	95% ДИ	p	сОШ	95% ДИ	p
Применение фортеплазы	1,86	1,07–3,22	0,027	1,04	0,54–2,01	0,91
Возраст	0,95	0,93–0,98	<0,001	0,96	0,94–0,99	0,006
NIHSS при поступлении	0,85	0,81–0,9	<0,001	0,87	0,82–0,93	<0,001
Максимальное САД в первые 24 ч	0,98	0,96–0,99	0,002	0,99	0,97–1,0	0,17
Этапная реперфузия	0,1	0,02–0,48	0,004	0,36	0,07–1,9	0,232

против 3 (1; 4) у пациентов, получивших алтеплазу, p=0,016. Хорошее функциональное восстановление зарегистрировали в 52 (57,14%) и в 51 (41,8%) случаях в группах фортеплазы и алтеплазы, соответственно, p=0,019. Результаты оценки взаимосвязи применения фортеплазы с функциональным восстановлением представили в табл. 2.

Летальность в выборке составила 20 (9,39%). В группе фортеплазы летальный исход зарегистрирован в 6 (6,59%) случаях против 14 (11,48%) в группе алтеплазы, p=0,247.

В группе фортеплазы зарегистрировано 3 (3,3%) случая развития ПК 2 против 1 (0,8%) в группе алтеплазы, p=0,315. Инцидентность всех типов ВЧК согласно Гейдельбергской классификации представили в табл. 3.

Частота развития тяжелых аллергических реакций не отличалась в группах: 1 (0,82%) против 2 (2,2%), у пациентов, получивших алтеплазу и фортеплазу, соответственно, p=0,577.

Длительность госпитализации составила 15 (11; 23) дней в группе алтеплазы и 12 (10; 16) в группе фортеплазы, p=0,005. Применение фортеплазы не было связано с длительностью госпитализации при многомерном анализе с коррекцией на тяжесть неврологического дефицита при поступлении: B=-0,54 [95% ДИ -3,74–2,66], p=0,741 (рис. 2).

Обсуждение

В проведенном анализе регистра реперфузионных вмешательств РСЦ ГБУЗ Архангель-

Таблица 3. Инцидентность внутричерепных кровоизлияний в группах.

Показатели	Значения показателей в группах, n (%)	
	Алтеплаза, n= 122*	Фортеплаза, n=91*
Нет ВЧК	100 (81,97)	81 (89,01)
Класс 1a	5 (4,10)	4 (4,40)
Класс 1b	10 (8,2)	2 (2,20)
Класс 1c	6 (4,92)	1 (1,10)
Класс 2	1 (0,82)	3 (3,30)

Примечание. ВЧК — внутричерепное кровоизлияние; * — p=0,1.

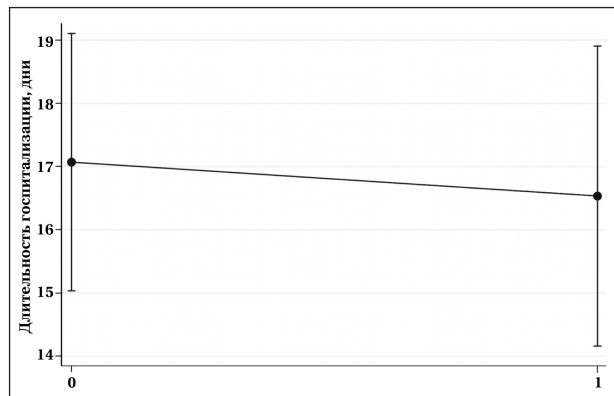


Рис. 2. Маргинальные средние длительности госпитализации в зависимости от используемого тромболитика, полученные в многомерной линейной регрессионной модели.

ской области «Первая городская клиническая больница им. Е. Е. Волосевич» (г. Архангельск) показали, что фортеплаза сравнима по эффективности и безопасности с алтеплазой при проведении ТЛТ в острейшем периоде ИИ.

В группе фортеплазы определяли менее тяжелый неврологический дефицит при поступлении, что объясняется двумя факторами, первым из которых является алгоритм скрининга пациентов для выполнения ТЛТ. На этапе внедрения болюсной методики введения фортеплазы дежурный персонал отбирал менее тяжелых пациентов для реперфузии этим тромболитиком. Кроме того, в рамках инструкции по применению фортеплазы, возможность этапной реперфузии этим препаратом до декабря 2024 г. отсутствовала, и на основании действующих на тот момент клинических рекомендаций пациенты с тяжелым неврологическим дефицитом при наличии окклюзии крупного магистрального сосуда получали ТЛТ алтеплазой с последующим интервенционным лечением, что также объясняет разницу частоты применения этапной реперфузии в группах исследования.

Нужно отметить, что в абсолютных значениях в группе фортеплазы отмечали лучшее функциональное восстановление пациентов при выписке: mRS 0–2 регистрировали в 52 (57,14%) случаях в группе фортеплазы, против 51 (41,8%) в группе алтеплазы, ОШ 1,86 [95% ДИ 1,07–3,22], $p=0,027$. Скорее всего данный факт связан с менее тяжелым неврологическим дефицитом в группе фортеплазы при поступлении, оцененным по NIHSS в 6 (5; 10) против 11 (6; 19) баллов в группе алтеплазы. После проведения коррекции на возможные конфаундеры (NIHSS при поступлении, возраст пациента, максимальное САД в первые сутки после ТЛТ и применение этапной реперфузии) взаимосвязи применения фортеплазы и достижения хорошего функционального исхода не определили: сОШ 1,04 [95% ДИ 0,54–2,01], $p=0,91$. Полученные данные согласуются с результатами ранее опубликованных исследований [27]. Так, по мнению А. М. Алашеева и соавт. [28], функциональное восстановление пациентов не зависит от характера примененного тромболитика. Результаты единственного рандомизированного контролируемого исследования по сравнению эффектов рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы, и алтеплазы показывают, что в группе фортеплазы 50% пациентов достигли отличного функционального восстановления (mRS 0–1) по сравнению с 40% в группе алтеплазы, однако разница оказалась статистически незначима ($p=0,1$) [22].

По данным опубликованного в 2023 г. исследования М. Ю. Володюхина и соавт. [29] применение фортеплазы при этапной реперфузии сравнимо по эффективности и безопасности с алтеплазой. Результаты этого исследования со-

гласуются с приведенными результатами; так, по данным многомерного анализа с коррекцией на применение эндоваскулярных методов реканализации применение фортеплазы не ассоциировалось с изменением функциональных исходов лечения пациентов по сравнению с применением алтеплазы: сОШ 1,04 [95% ДИ 0,54–2,01] $p=0,91$.

По результатам рандомизированного исследования FRIDA в группе фортеплазы летальность составила 10 против 14% в группе алтеплазы, $p=0,032$ [22]. Мы отметили аналогичную тенденцию к увеличению числа летальных исходов в группе алтеплазы: 11,5 против 6,6% в группе фортеплазы, однако вне статистической значимости $p=0,247$.

ВЧК регистрировали в 11 (11%) и 22 (18%) случаях в группе рекомбинантного белка, содержащего аминокислотную последовательность стафилокиназы и алтеплазы, соответственно. По данным Р. С. Максимова и соавт. [27] ВЧК отмечались в равной пропорции в группах фортеплазы и алтеплазы, что соответствует результатам нашего исследования. В то же время, по данным литературы, частота развития ПК 2 у пациентов, получивших ТЛТ фортеплазой, составляет около 6% [29]. Полученный в нашем исследовании результат, равный 3,3%, можно объяснить небольшим объемом выборки. Статистически значимых различий между препаратами по частоте развития ПК 2 и симптомных ВЧК не выявили как в нашей работе, так и по данным литературы [30]. Частота развития тяжелых аллергических реакций не различалась в группах, что также соответствует результатам ранее опубликованного исследования [30].

В группе фортеплазы отметили меньшую медианную длительность госпитализации, нежели в группе алтеплазы — 12 против 15 дней, соответственно, $p=0,005$. Подобные результаты отмечены в исследовании А. А. Кулеша и соавт. [31]: длительность госпитализации после использования фортеплазы, в сравнении с алтеплазой, оказалась на день меньше, $p<0,005$. Однако, после коррекции на тяжесть неврологического дефицита при поступлении, первоначально наблюдаемая нами статистически значимая разница по длительности госпитализации между группами полностью нивелировалась и стала статистически незначимой: $V=-0,54$ [95% ДИ -3,74–2,66], $p=0,741$.

Ограничением исследования является ретроспективный одноцентровый дизайн, что осложняет генерализацию результатов на общую популяцию пациентов с ИИ. Кроме того, ввиду особенностей ведения регистра репер-

фузионных вмешательств, функциональное восстановление пациентов оценивали при выписке из стационара, а не на 90-й день, что не оптимально с позиции стандартизации подходов к оценке исходов в исследованиях по данной теме. В то же время достаточная мощность выборки позволила после адекватной статистической обработки данных получить статистически значимые результаты.

Литература

- Berge E., Whiteley W., Audebert H., De Marchis G. M., Fonseca A. C., Padiglioni C., Pérez de la Ossa N., et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2021; 6 (1): 1–61. DOI: 10.1177/2396987321989865. PMID: 33817340.
- Powers W. J., Rabinstein A. A., Ackerson T., Adeoye O. M., Bambaki N. S., Becker K., Biller J., et al. American Heart Association Stroke Council. 2018 Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2018; 49 (3): e46–e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158. PMID: 29367334.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых.» Published online 2024. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines «Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults.» Published online 2024. (in Russ.) https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/814_1.
- 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): 1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199512143332401. PMID: 7477192.
- Скворцова В. И., Шетова И. М., Какорина Е. П., Камкин Е. Г., Бойко Е. Л., Алекян Б. Г., Иванова Г. У., с соавт. Результаты реализации «Комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения в Российской Федерации». *Журнал неврологии и психиатрии им СС Корсакова*. 2018; (4): 5–12. Skvortsova V. I., Shetova I. M., Kakorina E. P., Kamkin E. G., Boyko E. L., Alekian B. G., Ivanova G. U., et al. Results of implementation of a «Complex of measures to improve medical care for patients with stroke in the Russian Federation». *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2018; (4): 5–12. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2018118415-12.
- GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019; 18 (5): 439–458. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1. PMID: 30871944.
- Turc G., Bhogal P., Fischer U., Khatri P., Lobotesis L., Mazighi M., Schellinger P. D., et al. European Stroke Organisation (ESO) — European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ES-MINT) Guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke. *J Neurointerv Surg*. 2023; 15 (8): e8. DOI: 10.1136/neurintsurg-2018-014569. PMID: 31152058.
- Rajsic S., Gothe H., Borba H. H., Sroczynski G., Vujcic J., Toell T., Siebert U., et al. Economic burden of stroke: a systematic review on post-stroke care. *Eur J Health Econ*. 2019; 20 (1): 107–134. DOI: 10.1007/s10198-018-0984-0. PMID: 29909569.
- Béjot Y., Bailly H., Durier J., Giroud M. Epidemiology of stroke in Europe and trends for the 21st century. *Presse Med*. 2016; 45 (12 Pt 2): e391–e398. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.10.003. PMID: 27816343.
- Furie K. Epidemiology and primary prevention of stroke. *Continuum (Minneapolis)*. 2020; 26 (2): 260–267. DOI: 10.1212/CON.0000000000000831. PMID: 32224751.
- DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *N Engl J Med*. 2018; 378 (8): 708–718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973. PMID: 29364767.
- WAKE-UP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med*. 2018; 379 (7): 611–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355. PMID: 29766770.
- Chen H., Lee J. S., Michel P., Yan B., Chaturvedi S. Endovascular stroke thrombectomy for patients with large ischemic core: a review. *JAMA Neurology*. 2024; 81 (10): 1085–1093. DOI: 10.1001/jamaneurol.2024.2500. PMID: 39133467.
- RESCUE-Japan LIMIT investigators. Mode of imaging study and endovascular therapy for a large ischemic core: insights from the RESCUE-Japan LIMIT. *J Stroke*. 2023; 25 (3): 388–398. DOI: 10.5853/jos.2023.01641. PMID: 37813673.
- SELECT 2 investigators. Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes. *N Engl J Med*. 2023; 388 (14): 1259–1271. DOI: 10.1056/NEJMoa2214403. PMID: 36762865.
- EXTEND, ECASS-4, and EPITHET Investigators. Extending thrombolysis to 4x5⁻⁹ h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2019; 394 (10193): 139–147. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0. PMID: 31128925.
- Lomakin N. V., Buryachkovskaya L. I., Shirokov E. A., Vitko N. K., Verbovoy D. N. Evgeny Chazov: first thrombolysis for ischaemic stroke. *Eur Heart J*. 2019; 40 (28): 2281–2283. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz470. PMID: 31327005.
- Tenecteplase in Stroke Investigators. Phase IIB/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial. *Stroke*. 2010; 41 (4): 707–711. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.572040. PMID: 20185783.
- Meng X., Li S., Dai H., Lu G., Wang W., Che F., Geng Yu., et al. Tenecteplase vs alteplase for patients with acute ischemic stroke: the ORIGINAL randomized clinical trial. *JAMA*. 2024; 332 (17): 1437–1445. DOI: 10.1001/jama.2024.14721. PMID: 39264623.
- NOR-TEST investigators. 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): 781–788. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30253-3. PMID: 28780236.
- Nedaenia R., Faraji H., Javanmard S. H., Ferns G. A., Ghayour-Mobarhan M., Goli M., Mashkani B., et al. Bacterial staphylokinase as a promising third-generation drug in the treatment for vascular occlusion. *Mol Biol Rep*. 2020; 47 (1): 819–841. DOI: 10.1007/s11033-019-05167-x. PMID: 31677034.
- Gusev E. I., Martynov M. Y., Nikonov A. A., Shamalov N. A., Semenov M. P., Gerasimets E. A., Yarovaya E. B., et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4x5 h after symptom onset in Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021; 20 (9): 721–728. DOI: 10.1016/S1474-4422(21)00210-6. PMID: 34418399.
- Vandenbroucke J. P., von Elm E., Altman D. G., Gøtzsche P. C., Vandenbroucke J. P., Pocock S. J., Poole C., et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *PLOS Medicine*. 2007; 4 (10): e297. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040297. PMID 25046751.
- Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых.» Published online 2021. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical guidelines «Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults.» Published online 2021. (in Russ.). https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2.
- Brott T., Adams H. P., Olinger C. P., Marler J. R., Barsan W. G., Biller J., Sptiker J., et al. Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale. *Stroke*. 1989; 20 (7): 864–870. DOI: 10.1161/01.str.20.7.864. PMID: 2749846.
- von Kummer R., Broderick J., Campbell B., Demchuk A., Goyal M., Hill M., Treurniet K. M., et al. The Heidelberg Bleeding Classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy. *Stroke*. 2015; 46 (10): 2981–2986. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010049. PMID: 26330447.
- Максимов П. С., Максимова И. Д., Деомидов Е. С. Стафилокиназа при ишемическом инсульте. *Здравоохранение Чувашии*. 2023; 4: 146–152. Maksimov P. S., Maksimova I. D., Deomidov E. S. Staphylokinase

- hylokinase in ischemic stroke. *Health Care of Chuvashia = Zdravookhraneniye Chuvashii*. 2023; 4: 146–152. (in Russ.). DOI: 10.25589/GIDUV.2023.70.67.026.
28. Алашеев А. М., Ланцова Е. В., Третьяков Д. А. Эффективность и безопасность применения неиммуногенной стафилокиназы в терапии пациентов с ишемическим инсультом в условиях реальной клинической практики в Свердловской области. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2023; 123 (7): 74–79. Alasheev A. M., Lantsova E. V., Tretyakov D. A. Efficacy and safety of non-immunogenic staphylokinase in the ischemic stroke in real-world clinical practice in the Sverdlovsk Region. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2023; 123 (7): 74–79. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202312307174.
29. Володюхин М. Ю., Хасанова Д. Р., Тимченко Л. В., Подшивалов И. А., Телятник Ю. А., Демин Т. В., Загидуллин Б. И., с соавт. Опыт многоцентрового применения препарата Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии острого ишемического инсульта в каротидной системе. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2023; 123 (6): 72–77. Volodyukhin M. Yu., Khasanova D. R., Timchenko L. V., Podshivalov I. A., Telyatnik Yu. A., Demin T. V., Zagidullin B. I., et al. Multicenter experience of using Fortelyzin during staged reperfusion therapy of acute ischemic stroke in anterior circulation. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2023; 123 (6): 72–77. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202312306172.
30. Игнатьева О. И., Ендолова Т. А., Карасев Н. В., Вдовин Д. Е., Карасев А. А., Яриков А. В. Анализ эффективности и безопасности тромболитической терапии в остром периоде ишемического инсульта. *Современные проблемы науки и образования*. 2023; 4: 100. Ignatieva O. I., Endolova T. A., Karasev N. V., Vdovin D. E., Karasev A. A., Yarikov A. V. Analysis of the effectiveness and safety of thrombolytic therapy in the acute period of ischemic stroke. *Current Problems of Science and Education = Sovremenniy Problemy Nauki i Obrazovaniya*. 2023; 4: 100. (in Russ.). DOI: 10.17513/spno.32781.
31. Кулеши А. А., Сыромятникова Л. И., Крапивин С., Астанин П. В. Сравнение эффективности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы для внутривенного тромболитиза при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2024; 124 (7): 139–144. Kulesh A. A., Syromyatnikova L. I., Krapivin S., Astanin P. V. Comparison of the effectiveness of non-immunogenic staphylokinase and alteplase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S. S. Korsakova*. 2024; 124 (7): 139–144. (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro2024124071139. PMID: 39113454.

Поступила 13.10.2025

Принята 14.01.2026

Публикация онлайн 26.01.2026