Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2024, т. 124, №7, с. 139–144
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071139

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2024, vol. 124, no. 7, pp. 139–144
https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071139

Сравнение эффективности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы для внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра

© А.А. КУЛЕШ[1, 2], Л.И. СЫРОМЯТНИКОВА[1, 2], С. КРАПИВИН[2], П.В. АСТАНИН[3]

[1]ГАУЗ ПК «Городская клиническая больница №4», Пермь, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России, Пермь, Россия;
[3]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Резюме

Цель исследования. Сравнить эффективность и безопасность применения неиммуногенной стафилокиназы (НС) и алтеплазы (АП) для внутривенной тромболитической терапии (ВТТ) при ишемическом инсульте (ИИ) в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.

Материал и методы. Проанализированы данные 100 пациентов с ИИ, получивших ВТТ НС, и 100 пациентов, получивших ВТТ АП за период 2022—2023 гг. Группы сопоставимы по социально-демографическим параметрам, сердечно-сосудистым факторам риска и заболеваниям, а также характеристикам ИИ.

Результаты. Время «от двери до иглы» составило 17 (13—22) мин в группе НС и 38 (33—42) мин в группе АП (p<0,001). При контрольной нейровизуализации сформированный очаг инфаркта головного мозга обнаружен у 46% пациентов в группе НС и у 61% — АП (ОШ 0,479 [0,263; 0,875], p=0,035). При проведении ВТТ НС в 2 раза чаще наблюдался результат в виде отсутствия неврологического дефицита при завершении первого этапа лечения и реабилитации (ОШ 2,202 [1,079; 4,504], p=0,023). Частота развития геморрагической трансформации, в том числе симптомной, а также госпитальная летальность не отличались.

Заключение. Проведение ВТТ НС сопряжено с меньшей вероятностью формирования инфаркта головного мозга и более выраженной положительной динамикой неврологического статуса в сравнении с применением АП уже в рамках первого этапа лечения и реабилитации.

Ключевые слова: *инсульт, внутривенная тромболитическая терапия, стафилокиназа, фортелизин.*

Информация об авторах:
Кулеш А.А. — https://orcid.org/0000-0001-6061-8118
Сыромятникова Л.И. — https://orcid.org/0000-0002-8305-1115
Крапивин С. — https://orcid.org/0009-0000-8975-7365
Астанин П.В. — https://orcid.org/0000-0002-1854-8686
Автор, ответственный за переписку: Кулеш А.А. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

Как цитировать:
Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Крапивин С., Астанин П.В. Сравнение эффективности применения неиммуногенной стафилокиназы и алтеплазы для внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(7):139–144. https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071139

Comparison of the effectiveness of non-immunogenic staphylokinase and alteplase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data

© A.A. KULESH[1, 2], L.I. SYROMYATNIKOVA[1, 2], S. KRAPIVIN[2], P.V. ASTANIN[3]

[1]Perm City Clinical Hospital No. 4, Perm, Russia;
[2]Perm State Medical University, Perm, Russia;
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Objective. To compare the effectiveness and safety of the use of non-immunogenic staphylokinase (NS) and alteplase (AP) for intravenous thrombolysis (IT) for ischemic stroke (IS) in real clinical practice at a regional vascular center.

Material and methods. Data from 100 patients with IS who received IT with NS and 100 patients who received IT with AP for the period 2022—2023 were analyzed. The groups were comparable on sociodemographic parameters, cardiovascular risk factors and diseases, and stroke characteristics.

Results. Door-to-needle time was 17 (13—22) min in the NS group and 38 (33—42) min in the AP group (p<0.001). During control neuroimaging, a cerebral infarction was detected in 46% of patients in the NS group and 61% of patients in the AP group (OR 0.479 [0.263; 0.875], p=0.035). When performing IT with NS, an NIHSS score of 0 points (no neurological deficit) was observed twice as often (OR 2.202 [1.079; 4.504], p=0.023). The incidence of hemorrhagic transformation, including symptomatic, as well as hospital mortality did not differ.
Conclusion. IT with NS is associated with a lower probability of cerebral infarction and greater positive dynamics of the neurological status in comparison with the use of AP already within the first stage of treatment and rehabilitation.

Keywords: *stroke, intravenous thrombolysis, staphylokinase, fortelysin.*

Information about the authors:
Kulesh A.A. — https://orcid.org/0000-0001-6061-8118
Syromyatnikova L.I. — https://orcid.org/0000-0002-8305-1115
Krapivin S. — https://orcid.org/0009-0000-8975-7365
Astanin P.V. — https://orcid.org/0000-0002-1854-8686
Corresponding author: Kulesh A.A. — e-mail: aleksey.kulesh@gmail.com

To cite this article:
Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Krapivin S, Astanin PV. 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*. 2024;124(7):139–144. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2024124071139

Увеличение доли пациентов с ишемическим инсультом (ИИ), получивших внутривенную тромболитическую терапию (ВТТ), остается приоритетной задачей развития системы здравоохранения во всем мире. В соответствии с планом мероприятий по борьбе с инсультом в Европе к 2030 г. частота ВТТ должна составлять не менее 15% [1]. Достижение высоких показателей проведения ВТТ у пациентов с ИИ позволяет рассчитывать на снижение летальности. Метаанализ данных 7 138 пациентов (США), из которых $^1/_3$ получили ВТТ, показал, что проведение системной реперфузии сопряжено со снижением госпитальной и 90-дневной летальности при более тяжелом ИИ [2]. При этом важен не только сам факт проведения ВТТ, но и скорость лечения. Известно, что задержка ВТТ на каждые 20 мин приводит к увеличению показателя NNT (*англ.*: The Number Needed to Treat) на 1, тогда как снижение временных потерь на 15 мин сопряжено с уменьшением длительности госпитализации и госпитальной летальности [3, 4]. С целью сокращения времени «от двери до иглы» в Российском протоколе реперфузионной терапии инсульта предусмотрена возможность инициации ВТТ в кабинете КТ [5]. Важнейшим условием для реализации данного подхода является использование тромболитических препаратов для болюсного введения. В странах Европы и США в качестве болюсного тромболитика используется тенектеплаза, эффективность которой при ИИ в рамках этапной реперфузионной терапии впервые была доказана в исследовании EXTEND-IA TNK [6] и далее подтверждена у пациентов, не получавших эндоваскулярное лечение (TRACE-2) [7]. Эксперты Европейского общества инсульта указывают, что при прочих равных условиях болюсный путь введения тенектеплазы определяет ее преимущества в стандартном терапевтическом окне. При этом существенным неудобством применения тенектеплазы является расчет дозы исходя из массы тела пациента, что требует взвешивания пациента [8]. В России единственным болюсным препаратом для ВТТ при ИИ является неиммуногенная стафилокиназа (НС, Фортелизин), эффективность и безопасность которой доказаны в рандомизированном клиническом исследовании FRIDA [9], а возможность использования регламентирована Протоколом тромболитической терапии острого ишемического инсульта 2023 г. [5]. Применение НС не требует учета массы тела пациента. В региональном сосудистом центре ГАУЗ ПК «ГКБ №4» Перми в течение последних 7 лет ВТТ выполняется примерно каждому 5-му пациенту с ИИ. В 2023 г. частота проведения ВТТ достигла 23% [10—12]. В центре накоплен существенный опыт проведения ВТТ Фортелизином [13]. Использование для ВТТ двух препаратов (Фортелизин и Актилизе АП) позволило выполнить ретроспективное сравнительное исследование.

Цель исследования — сравнить эффективность и безопасность применения НС и АП для ВТТ при ИИ в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.

Материал и методы

Лечение пациентов с ИИ в условиях ГАУЗ ПК «ГКБ №4» организовано согласно приказу 928н от 15.12.12 и актуальной версии клинических рекомендаций «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». С 2022 г. для ВТТ при ИИ в центре используются НС (первые 2 нед месяца) и АП (вторые 2 нед месяца), что является особенностью организации медицинской помощи в регионе. Применялись стандартные критерии отбора пациентов для ВТТ в соответствии с Протоколом реперфузионной терапии ИИ [5].

Критерии включения: острый ИИ; время от развития симптомов не более 4,5 ч; соответствие критериям для проведения ВТ [5].

Критерии невключения: противопоказания для проведения ВТТ.

В соответствии с этими критериями ретроспективно проанализированы данные 100 пациентов, получивших ВТТ НС за период 2022—2023 гг. Медиана (Me) значений по шкале NIHSS в данной группе составила 9 (5—14) баллов. Для достижения сопоставимости групп по данному показателю из когорты пациентов, получивших за тот же период ВТ АП, была сформирована группа сравнения из 100 пациентов с результатом NIHSS при поступлении



Рис. 1. **Дизайн исследования.**
Fig. 1. **Study design.**

от 5 до 15 баллов, Me по шкале NIHSS составила 7 (6—11) баллов **(рис. 2)**. Число отобранных пациентов обусловлено расчетом мощности выборки исследования. Пациентов набирали последовательно непрерывно в рамках рутинной практики, никакие критерии исключения не применялись. Так как дизайн исследования не противоречил стандартной клинической практике, проведение экспертизы Этического комитета не требовалось.

Всем пациентам при поступлении выполнены КТ головного мозга (128 срезов) и КТ-ангиография на аппарате GE Optima CT660 (GE, США). НС вводилась внутривенно болюсно в единой дозе 10 мг (2 флакона), вне зависимости от массы тела пациента в течение 5—10 с. Перед введением содержимое каждого флакона (5 мг) разводилось в 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида для инъекций. Введение НС проводилось непосредственно после нейровизуализации в кабинете КТ. АП вводилась в дозе 0,9 мг/кг массы тела пациента при помощи инфузомата в палате интенсивной терапии. Всем пациентам проводилась стандартизированная терапия в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

Контрольная нейровизуализация (КТ, реже МРТ) проводилась через 24 ч после ВТТ. Выделение патогенетических вариантов инсульта проводилось на основании классификации SSS-TOAST [13, 14]. Функциональный статус при выписке оценивался при помощи модифицированной шкалы Рэнкина (mRS). Вид геморрагической трансформации определялся на основании классификации ECASS, ее симптомность — с использованием критериев ECASS-III [15]. В рамках настоящего исследования определение эффективности ВТТ (первичная конечная точка) проводилось по результату шкалы NIHSS при завершении первого этапа лечения и реабилитации (в неврологическом отделении). Me срока наблюдения 11 (8—13) дней.

Статистическая обработка проводилась с использованием программно-прикладного пакета SPSS 23. При описании количественных признаков использовались Me и межквартильный размах. Для категориальных данных рассчитывались абсолютные и относительные частоты. Оценка значимости различий по категориальным признакам производилась с использованием критерия χ^2 или точного критерия Фишера (при наличии значений в ячейках таблицы сопряженности <5). Для наиболее значимых признаков рассчитывались отношения шансов (ОШ). Статистически значимыми считались результаты проверки гипотез при $p<0,05$.

Результаты

Доля лиц мужского пола составила 53% ($n=53$) в группе НС и 50% ($n=50$) в группе АП. Возраст пациентов в группе НС варьировал от 38 до 94 лет (средний — 70,9±10,2 года), в группе АП — от 37 до 92 лет (средний — 70,1±10,9 г года). Me времени от развития инсульта до поступления в отделение составила 2 (1—3) ч в группе НС, 2 (2—3) ч в группе АП. Данные показатели не отличались в двух группах.

Основными факторами риска развития ИИ явились ишемическая болезнь сердца, фибрилляция предсердий и сахарный диабет 2-го типа. У большинства пациентов выявлены среднетяжелый неврологический дефицит и поражение бассейна средней мозговой артерии. Частота случаев окклюзии крупной или средней артерии в группах не отличалась, как и частота проведения эндоваскулярного лечения. Основными патогенетическими подтипами ИИ были кардиоэмболический и неизвестный, различий в патогенетической структуре ИИ в сравниваемых группах не выявлено **(табл. 1)**.

Время «от двери до иглы» составило 17 (13—22) мин в группе НС и 38 (33—42) мин в группе АП ($p<0,001$). Основные показатели эффективности и безопасности ВТТ представлены в **табл. 2**.

При контрольной КТ сформированный очаг инфаркта головного мозга обнаружен у 46% пациентов в группе НС и у 61% — АП (ОШ 0,479 [0,263; 0,875], $p=0,035$). При проведении ВТТ НС в 2 раза чаще наблюдался результат по шкале NIHSS 0 баллов (отсутствие неврологического дефицита) (ОШ 2,202 [1,079; 4,504], $p=0,023$) **(рис. 2)**. Частота развития геморрагической трансформации, в том числе симптомной, а также госпитальная летальность в сравниваемых группах не отличались.

Обсуждение

В рамках настоящего наблюдательного исследования впервые проведено ретроспективное сравнение эффективности и безопасности применения НС и АП для ВТТ при ИИ в реальной клинической практике регионального сосудистого центра.

Стафилокиназа относится к группе внешних (экзогенных) активаторов плазминогена, выделена из *Staphylococcus aureus*, фибринолитический эффект установлен в 1948 г.

Таблица 1. **Характеристика пациентов, *n* (%)**
Table 1. **Patient characteristics, *n* (%)**

Показатель	Группа НС (*n*=100)	Группа АП (*n*=100)	*p*
Сахарный диабет 2-го типа	23 (23)	26 (26)	0,625
Ишемическая болезнь сердца	56 (56)	46 (46)	0,205
Фибрилляция предсердий	44 (44)	40 (40)	0,669
Патогенетический подтип ИИ			
атеротромботический	23 (23)	23 (23)	0,863
кардиоэмболический	34 (34)	30 (30)	
лакунарный	3 (3)	4 (4)	
неизвестной этиологии	30 (30)	36 (36)	
две потенциальных причины	10 (10)	7 (7)	
Вовлеченный сосудистый бассейн			
средняя мозговая артерия	68 (68)	68 (68)	0,849
передняя мозговая артерия	1 (1)	4 (4)	
задняя мозговая артерия	6 (6)	5 (5)	
передняя ворсинчатая артерия	2 (2)	2 (2)	
вертебрально-базилярный	20 (20)	18 (18)	
несколько бассейнов	3 (3)	3 (3)	
Окклюзия крупной или средней артерии	38 (38)	39 (39)	0,885
Эндоваскулярное лечение	11 (11)	8 (8)	0,631

Таблица 2. **Результаты внутривенного ВТТ, *n* (%)**
Table 2. **Results of intravenous thrombolysis, *n* (%)**

Показатель	Группа НС (*n*=100)	Группа АП (*n*=100)	*p*
Эффективность			
очаг на КТ через 24 ч	46 (46)	61 (61)	0,034
NIHSS при выписке, баллы			
0	28 (31,5)	15 (17,2)	0,039
1—3	31 (34,8)	32 (36,8)	
4—5	12 (13,5)	20 (23,0)	
6—15	18 (20,2)	20 (23,0)	
>15	0 (0)	0 (0)	
mRS	37 (37)	36 (36)	0,910
Безопасность			
любая геморрагическая трансформация	15 (15)	16 (16)	0,847
геморрагический инфаркт	8 (8)	8 (8)	0,837
паренхиматозная гематома	7 (7)	8 (8)	0,837
симптомная геморрагическая трансформация	1 (1)	2 (2)	0,215
Летальность			
смерть в стационаре	11 (11)	13 (13)	0,670

Выраженное фибринселективное действие стафилокиназы обусловлено ее взаимодействием только с γ-модификацией плазминогена, которая находится в тромбе. Дополнительный вклад в фибринселективность вносит значительно более высокая скорость нейтрализации комплекса плазмин-стафилокиназа α2-антиплазмином в плазме, чем на поверхности тромба [16]. Благоприятные результаты клинических испытаний НС эффективности и безопасности в сочетании с беспрецедентной биологической активностью делают этот тромболитический белок исключительно перспективным для клинического использования [17].

Сравниваемые в настоящем исследовании группы были сопоставимы по социально-демографическим параметрам, факторам сердечно-сосудистого риска и сопутствующим заболеваниям, тяжести и патогенетическим подтипам ИИ, а также частоте проведения эндоваскулярного лечения. Следует отметить, что 44% пациентов в группе НС имели в анамнезе фибрилляцию предсердий, что свидетельствует

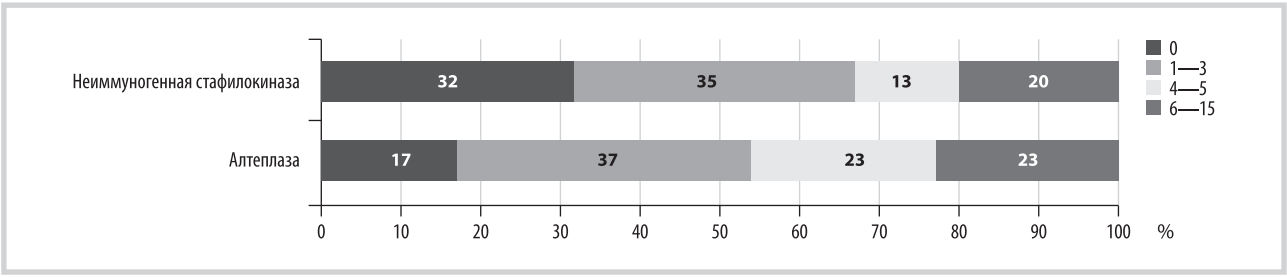

Рис. 2. **Значения по шкале NIHSS при завершении первого этапа лечения и реабилитации.**

Fig. 2. **NIHSS result at completion of the first stage of treatment and rehabilitation.**

о достаточно раннем поступлении в стационар при кардиоэмболическом подтипе ИИ. Это, с одной стороны, повышает шансы выполнения реперфузионной терапии, с другой — увеличивает вероятность проведения ВТТ на фоне недавнего приема прямого орального антикоагулянта. В этом отношении важно отметить, что в нашей стране описан успешный случай ВТТ при помощи НС после применения идаруцизумаба с последующей тромбэктомией у пациентки, принимающей дабигатран [18]. Примечательно, что доля пациентов с кардиоэмболическим подтипом ИИ в нашем исследовании (34%) соответствовала такой в исследовании FRIDA (36%), что подтверждает приближенность последнего к условиям реальной клинической практики [16].

В среднем каждому 10-му пациенту в настоящем исследовании проводилась этапная реперфузионная терапия. Малый размер подгрупп пациентов, которым выполнялась тромбоэктомия, не позволил детально проанализировать различия в эффективности и безопасности двух тромболитических препаратов. При этом следует отметить, что М.Ю. Володюхиным и соавт. [19] проведено обследование 72 пациентов с ИИ в каротидной системе, которым выполнена этапная реперфузионная терапия согласно общепринятым критериям включения без расширения терапевтического окна. Частота развития симптомных геморрагических трансформаций в группе НС составила 6%, в группе АП — 8% (p=0,75). Благоприятный функциональный исход в группе НС наблюдался у 47% пациентов, в группе АП — у 42%. Летальность в обеих группах не отличалась и составила 22 и 25% соответственно.

Ключевой вывод проведенного нами исследования заключается в том, что при высокой эффективности и безопасности ВТ в обеих группах лечение НС ассоциировано с меньшей вероятностью формирования очага инфаркта мозга при контрольной нейровизуализации (ОШ 0,5)и, как следствие, с большей вероятностью полного регресса неврологического дефицита (ОШ 2,2) уже в рамках первого этапа лечения и реабилитации. В контексте полученных нами данных важно упомянуть ретроспективное наблюдательное неинтервенционное исследование данных реестра Территориального фонда обязательного медицинского страхования за 2021—2022 гг., выполненное А.М. Алашеевым и соавт. [20]. Авторами не выявлено статистически значимых различий в доле пациентов с благоприятным исходом между группами НС и АП (26 и 25% соответственно) и количестве баллов по шкале Рэнкина при выписке. Ме длительности госпитализации в группе НС была на 1 сут меньше, что оказалось статистически значимо по сравнению с группой АП. При этом не было выявлено различий между группами по частоте госпитальной летальности (11 и 13% соответственно). Следует отметить, что в нашем исследовании показатель госпитальной летальности был идентичен таковому в исследовании А.М. Алашеева и соавт. [20]. Частота случаев симптомной геморрагической трансформации в группе НС в проведенном нами исследовании оказалась ниже, чем в рандомизированном клиническом исследовании FRIDA (1% vs 3%) [9].

Заключение

Проведение ВТТ НС сопряжено с меньшей вероятностью формирования инфаркта головного мозга и большей положительной динамикой неврологического статуса в сравнении с применением АП уже в рамках первого этапа лечения и реабилитации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Norrving B, Barrick J, Davalos A, et al. Action Plan for Stroke in Europe 2018-2030. *Eur Stroke J*. 2018;3(4):309-336. https://doi.org/10.1177/2396987318808719
2. de Havenon A, Abbasi M, Yaghi S, et al. Effect of Alteplase on Ischemic Stroke Mortality Is Dependent on Stroke Severity. *Ann Neurol*. 2023;93(6):1106-1116. https://doi.org/10.1002/ana.26621
3. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet*. 2014;384(9958):1929-1935. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60584-5
4. Meretoja A, Keshtkaran M, Saver JL, et al. Stroke thrombolysis: save a minute, save a day. *Stroke*. 2014;45(4):1053-1058. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002910
5. *Протокол тромболитической терапии ишемического инсульта*. Санкт-Петербург. Б.И. 2023.
Protocol of thrombolytic therapy of ischemic stroke. St. Petersburg: B.I. 2023. (In Russ.).

6. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke. *N Engl J Med*. 2018;378(17):1573-1582. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716405

7. Wang Y, Li S, Pan Y, et al; TRACE-2 Investigators. 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):645-654. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)02600-9

8. Alamowitch S, Turc G, Palaiodimou L, et al. European Stroke Organisation (ESO) expedited recommendation on tenecteplase for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2023;8(1):8-54. https://doi.org/10.1177/23969873221150022

9. Gusev EI, Martynov MY, Nikonov AA, et al. Non-immunogenic recombinant staphylokinase versus alteplase for patients with acute ischaemic stroke 4·5 h after symptom onset In Russia (FRIDA): a randomised, open label, multicentre, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(9):721-728. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00210-6

10. Кулеш А.А., Демин Д.А. Внутривенный тромболизис при ишемическом инсульте: 10 правил для практического невролога. *Медицинский совет*. 2022;(21):175-183.
Kulesh AA, Demin DA. Intravenous thrombolysis in ischemic stroke: 10 rules for the practical neurologist. *Medical Council*. 2022;(21):175-183. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-175-183

11. Кулеш А.А. Сложные вопросы внутривенной тромболитической терапии при ишемическом инсульте. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):805-813.
Kulesh AA. Difficult questions of intravenous thrombolytic therapy in ischemic stroke. *Consilium Medicum*. 2021;23(11):805-813. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/20751753.2021.11.201143

12. Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Голосова Ю.А., Шестаков В.В. Опыт проведения тромболитической терапии у больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения: эффективность, безопасность, предикторы исхода и геморрагической трансформации. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(7):18-24.
Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Golosova YuA, Shestakov VV. The experience of using thrombolysis in patients with acute disturbances of cerebral circulation: efficacy, safety, predictors of outcome and hemorrhagic transformation. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(7):18-24. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro20181187118

13. Кулеш А.А., Сыромятникова Л.И., Крапивин С. Опыт применения неиммуногенной стафилокиназы для внутривенного тромболизиса при ишемическом инсульте: анализ данных госпитального регистра. *Медицинский Совет*. 2023;(3):24-29.
Kulesh AA, Syromyatnikova LI, Krapivin S. Experience with non-immunogenic staphylokinase for intravenous thrombolysis in ischemic stroke: analysis of hospital registry data. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2023;(3):24-29. (In Russ.). https://doi.org/10.21518/ms2023-057

14. Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(12):e343-e361. https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000152

15. Ay H, Benner T, Arsava EM, et al. A Computerized Algorithm for Etiologic Classification of Ischemic Stroke: The Causative Classification of Stroke System. *Stroke*. 2007;38(11):2979-2984. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.107.490896

16. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа — новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(7):56-65.
Gusev EI, Martynov MYu, Shamalov NA, et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(7):56-65. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212207156

17. Toul M, Mican J, Slonkova V, et al. Hidden Potential of Highly Efficient and Widely Accessible Thrombolytic Staphylokinase. *Stroke*. 2022;53(10):3235-3237. https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.040219

18. Рамазанов Г.Р., Коков Л.С., Шамалов Н.А. и др. Первый случай тромболитической терапии при помощи неиммуногенной стафилокиназы у пациентки с ишемическим инсультом, получающей дабигатрана этексилат, с последующей тромбэктомией. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(6):145-151.
Ramazanov GR, Kokov LS, Shamalov NA, et al. First case of thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase in a patient with ischemic stroke receiving dabigatran etexilate followed by thrombectomy. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(6):145-151. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2022122061145

19. Володюхин М.Ю., Хасанова Д.Р., Тимченко Л.В. и др. 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 MYu, Khasanova DR, Timchenko LV, 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*. 2023;123(6):72-77. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312306172

20. 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 AM, Lantsova EV, Tretyakov DA. 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*. 2023;123(7):74-79. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202312307174

Поступила 28.05.2024
Received 28.05.2024
Принята к печати 03.06.2024
Accepted 03.06.2024