

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»

«ІНСТИТУТ НЕЙРОХІРУРГІЇ ІМ. АКАД. А.П. РОМОДАНОВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ ІМЕНІ
П.Л.ШУПИКА

**ВНУТРІШНЬОВЕННИЙ ТРОМБОЛІЗИС ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
ГОСТРОГО ШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ**

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Соколова Лариса Іванівна	завідувач кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, заступник голови робочої групи з клінічних питань
Гуляєва Марина Віталіївна	виконавчий директор громадської організації «Українська асоціація боротьби з інсультом», керівник науково-організаційного відділу Інсультного центру медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» (за згодою)
Дубров Сергій Олександрович	завідувач кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (за згодою)
Коваленко Ольга Євгеніївна	професор кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Колосинська Олена Олександрівна	провідний науковий співробітник відділу медичної експертизи та лікування наслідків впливу радіаційного опромінення Інституту клінічної радіології державної установи «Національний науковий центр радіаційної медицини Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Костюк Михайло Романович	старший науковий співробітник відділення судинної нейрохірургії державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Костюковська Ганна Євгеніївна	доцент кафедри ультразвукової діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти
Лебединець Дмитро Володимирович	керівник Інсультного центру клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами (за згодою)
Литвак Світлана Олегівна	керівник Інсультного нейрохірургічного центру державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою)

Ліщишина Олена Михайлівна	завідувач наукового відділу організації медичної допомоги Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (за згодою)
Мельник Євгенія Олександрівна	заступник начальника відділу взаємодії із зовнішніми експертами управління фінансових гарантій медичного обслуговування Департаменту замовлення медичних послуг та лікарських засобів Національної служби здоров'я України (за згодою)
Матюха Лариса Федорівна	завідувач кафедри сімейної медицини та амбулаторно-поліклінічної допомоги Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика (за згодою)
Міщенко Тамара Сергіївна	завідувач кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, завідувач відділення судинної патології головного мозку державної установи «Інститут клінічної та експериментальної неврології і психіатрії Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Мороз Володимир Васильович	завідувач відділення невідкладної судинної нейрохірургії з рентгеноопераційною державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Московко Сергій Петрович	завідувач кафедри нервових хвороб Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова
Нетяженко Василь Захарович	завідувач кафедри пропедевтики внутрішньої медицини №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Орлов Михайло Юрійович	завідувач відділення нейрохірургічної патології судин голови та шиї з рентгеноопераційною державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Прокопів Марія Мирославівна	доцент кафедри неврології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Рощін Георгій Георгійович	завідувач кафедри медицини катастроф та військово-медичної підготовки Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика
Самофалов Дмитро Олександрович	заступник директора Південного міжрегіонального департаменту Національної служби здоров'я України (за згодою)
Фломін Юрій Володимирович	завідувач Інсультного центру медичного центру «Універсальна клініка «Оберіг» (за згодою)
Холін Віктор Олександрович	вчений секретар державної установи «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова Національної академії медичних наук України» (за згодою)
Шуляк Валерій Іванович	лікар-анестезіолог Житомирської центральної районної лікарні (за згодою)
Яковенко Леонід Миколайович	начальник відділу судинної нейрохірургії державної установи «Інститут нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України» (за згодою)

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана
Іванівна начальник відділу стандартизації медичної допомоги
Департаменту оцінки медичних технологій державного
підприємства «Державний експертний центр Міністерства
охорони здоров'я України»

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом

Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Негрич Тетяна Іванівна професор кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, д.мед.н.

Волосовець Антон Олександрович завідувач кафедри Медицини невідкладних станів Національного університету охорони здоров'я імені П.Л. Шупика, доцент, д.м.н.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2025 рік

Зміст

1. Передмова
2. Вступ
3. Методи
4. Результати
 - 4.1. Лікування протягом 4,5 годин після появи симптомів
 - 4.2. Лікування в період від від 4,5 до 9 годин після відомої появи симптомів без використання сучасних методів візуалізації
 - 4.3. Лікування в період від 4,5 до 9 годин після відомої появи симптомів із використанням сучасних методів візуалізації
 - 4.4. Інсульт при пробудженні від сну / якщо час появи симптомів невідомий
 - 4.5. Тенектеплаза
 - 4.6. Альтернативні дози
 - 4.7. Варіанти супутньої терапії (наприклад, антитромбоцитарні препарати, ультразвук)
 - 4.8. Старечий вік, поліморбідність, стареча астения або попередня інвалідність
 - 4.9. Інсульт легкого ступеня та інсульт із швидким покращенням неврологічних симптомів
 - 4.10. Інсульт тяжкого ступеня
 - 4.11. Підвищений артеріальний тиск і підвищений рівень глюкози в крові
 - 4.12. Застосування антитромбоцитарних препаратів до інсульту
 - 4.13. Потенційні фактори ризику кровотечі
 - 4.14. Інші супутні захворювання
5. Узагальнення рекомендацій
6. Резюме
7. Список використаної літератури

Скорочення

АВК – антагоністи вітаміну К

АСК – ацетилсаліцилова кислота

ВВТ – внутрішньовенний тромболізис

МРТ – магнітно-резонансна томографія

КТ – комп'ютерна томографія

РКД – рандомізовані контрольовані дослідження

МРГ – мультидисциплінарна робоча група

сВЧК – симптомний внутрішньочерепний крововилив

ВШ – відношення шансів

зВШ – загальне відношення шансів

ДІ – довірчі інтервали

DAPT – подвійна антитромбоцитарна терапія

DWI – дифузійно-зважена МРТ

PWI – перфузійно-зважена МРТ

FLAIR –

ВЧК – внутрішньочерепний крововилив

ТІА – транзиторна ішемічна атака

САТ – систолічний артеріальний тиск

ДАТ – діастолічний артеріальний тиск

МНВ – міжнародне нормалізоване відношення

ЦМК – церебральні мікрровиливи

НОАК – нові оригінальні антикоагулянти

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ.

*Дана клінічна настанова є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови **European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke** (додати лінк), що була обрана мультидисциплінарною робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам із гострим ішемічним інсультом та ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакотерапії та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням Опитувальника AGREE.*

Запропонована клінічна настанова не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не гарантує успішного лікування у кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає усі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. Клінічна настанова щодо надання медичної допомоги пацієнтам із гострим ішемічним інсультом має на меті допомогти лікарю та пацієнту у прийнятті раціонального рішення у різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів, які надають як первинну, так і вторинну та третинну медичну допомогу.

Передмова

Внутрішньовенний тромболізіс – це єдиний схвалений метод реперфузійної терапії для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом. Ці Настанови Європейської організації інсульту (ESO) містять рекомендації на основі фактичних даних, які допоможуть лікарям у прийнятті клінічних рішень щодо внутрішньовенного тромболізісу при гострому ішемічному інсульті. Ці настанови були розроблені на основі стандартної операційної процедури ESO та керувалися методологією Робочої групи з розробки, оцінки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE). Робоча група окреслила відповідні клінічні питання, провела систематичні огляди та метааналізи літератури, оцінила якість наявних доказів та склала рекомендації. Якщо не було достатньо доказів для надання рекомендацій на основі підходу GRADE, надавалися експертні консенсусні заяви. Ми знайшли високоякісні докази, які рекомендують внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою для поліпшення функціонального результату у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом протягом 4,5 годин після появи симптомів. Ми також знайшли високоякісні докази, що рекомендують внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом при пробудженні, яких востаннє бачили здоровими значно більше ніж 4,5 години тому, які мають невідповідність при МРТ в режимі DWI-FLAIR і для яких не планується механічна тромбектомія. Ці настанови містять додаткові рекомендації щодо підгруп пацієнтів, пізніх часових інтервалів, стратегій вибору методів візуалізації, відносних та абсолютних протипоказань до альтеплази та тенектеплази. Внутрішньовенний тромболізіс залишається основою лікування гострого інсульту. Правильний відбір пацієнтів і своєчасне лікування є вирішальними. Необхідні подальші рандомізовані контрольовані клінічні дослідження для інформованого прийняття клінічних рішень щодо тенектеплази та застосування внутрішньовенного тромболізісу перед механічною тромбектомією у пацієнтів з оклюзією великих судин.

Вступ

Внутрішньовенний тромболізіс (ВВТ) альтеплазою – це єдиний схвалений метод реперфузійної терапії для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.¹ Прагнення скоротити час до початку ВВТ призвело до пришвидшення лікування пацієнтів з інсультом у деяких регіонах Європи. Цей факт проклав шлях до раннього лікування в Інсультних відділеннях (блоках та центрах), механічної тромбектомії та зменшення показників інвалідності внаслідок інсульту в тих регіонах, де таке лікування доступне. Широке поширення ВВТ є ознакою успіху для дослідників, спеціалістів з лікування інсульту та осіб, відповідальних за планування в галузі охорони здоров'я.

Однак використання ВВТ варіює в різних регіонах Європи та демонструє «зворотний закон медичної допомоги»²: у тих регіонах Європи, де інвалідність внаслідок інсульту в середньому віці життя є найвищою, показники використання ВВТ знаходяться серед найнижчих. Люди, які живуть у більш віддалених сільських районах, за межами університетських центрів з великими лікарнями та в країнах зі скромнішими доходами, мають менший доступ до ВВТ, що є маркером доступу до лікування гострого інсульту.³ Ще одна причина низьких показників лікування методом ВВТ при гострому ішемічному інсульті може мати відношення до суворих критеріїв включення та невключення до базових рандомізованих контрольованих клінічних досліджень.

Для швидкого проведення ВВТ пацієнтам із гострим інсультом потрібна добре функціонуюча система охорони здоров'я: екстрено-диспетчерські центри, первинна медична

допомога, служби екстреної (швидкої) медичної допомоги, відділення невідкладної допомоги, рентгенологи та інсультні команди, координовані судинним неврологом або спеціалістом з лікування інсульту (спеціалістом з інсультної медицини). Спеціаліст з лікування інсульту повинен забезпечити оптимальний відбір пацієнта та швидке прийняття рішення, оскільки ВВТ є більш ефективним, якщо його застосовують якомога раніше після виникнення інсульту.

Тому ми вирішили створити настанови щодо застосування внутрішньовенних тромболітиків для спеціалістів з лікування інсульту в Європі. Ми прагнули оновити попередні настанови Європейської організації інсульту (ESO).¹ З 2008 року ми отримуємо нові знання завдяки новим рандомізованим контрольованим клінічним дослідженням (РКД). У цьому документі ми оглядаємо та надаємо рекомендації з рандомізованих та спостережних досліджень, які підтверджують більш широке використання ВВТ, особливо щодо відбору пацієнтів у пізні часові інтервали та застосування у пацієнтів із відносним протипоказанням до альтеплази.

У цьому документі ми окреслюємо поточний стан доказів про вплив ВВТ у різних підгруп пацієнтів і в різних часових інтервалах, з різними тромболітичними препаратами та з різними стратегіями вибору методів візуалізації. Ми сподіваємося полегшити процес прийняття рішень у пацієнтів, для яких існує невизначеність щодо придатності для проведення ВВТ.

Методи

Цю настанову було започатковано ESO та підготовлено відповідно до стандартної операційної процедури ESO⁴, яка базується на системі Робочої групи з розробки, оцінки та експертизи обґрунтованості клінічних рекомендацій (GRADE).⁵ Настановна рада та Виконавчий комітет ESO розглянули інтелектуальні та фінансові конфлікти інтересів усіх членів модульної робочої групи (МРГ) (Додаткова таблиця 1) та затвердив склад групи, яку до січня 2020 року очолювали Ейвінд Берге та Вільям Вайтлі. Після смерті Ейвінда Берге МРГ очолювали Гійом Турк та Вільям Вайтлі.

Заходи, вжиті МРГ, можна узагальнити так:

1. Перелік тем, що становлять клінічний інтерес для користувачів Настанов, був складений та узгоджений усіма членами МРГ, і винятками з цього переліку є: внутрішньоартеріальний тромболізис, механічна тромбектомія, раннє вторинне профілактичне лікування після ВВТ, організація послуг або місце проведення лікування (наприклад, тромболізис в «сателітному» інсультному блоці (первинний/вторинний етап надання допомоги) перед переведенням до інсультного центру – «хабу» (третинний етап надання допомоги) – стратегія лікування «drip and ship» (вводь препарат та транспортуй), або тромболізис одразу в інсультному центрі – «хабі» із швидким доступом до тромбектомії – стратегія лікування «mothership» (транспортуй одразу), інші лікарські засоби, крім альтеплази та тенектеплази (наприклад, десмотеплаза, стрептокіназа, урокіназа), інсульт у дітей та інсульт під час вагітності або в перинатальний період.

Коментар робочої групи: в Україні станом на 01.11.2021 препарат десмотеплаза не зареєстровано.

2. Було створено перелік відповідних результатів, і МРГ використовувала метод Делфі для оцінки їх важливості (середній бал від 10 респондентів за шкалою від 1 до 10):

- Функціональний результат, включаючи смерть (модифікована шкала Ренкіна [mRS] 0-6 балів): 8,3
- Симптомний внутрішньочерепний крововилив (сВЧК): 7,6
- Смерть: 7,4
- Якість життя: 6,2
- Реканалізація, вимірювана методами візуалізації: 5,9
- Велика позачерепна кровотеча: 5,7
- Неврологічний результат (наприклад, оцінка за шкалою NIHSS): 5,5
- Кінцевий розмір інфаркту, вимірюваний методами візуалізації: 4,7

Виходячи з цього голосування, функціональний результат був найбільш пріоритетним і вважався першим, після чого були вказані сВЧК і смерть. Якщо не вказано інше, «відмінний» та «хороший» результат визначалися як показники за шкалою mRS через три місяці 0-1 та 0-2 відповідно. Якщо не вказано інше, «кращий функціональний результат» відповідав зменшенню показника за шкалою mRS принаймні на один бал через три місяці. сВЧК визначали відповідно до критеріїв, які були окреслені в кожному із досліджень. У випадку обмежених даних щодо найбільш важливих результатів також враховувалися менш важливі результати.

3. МРГ сформулювала перелік питань щодо популяції, втручання, порівняння та результату (Population, Intervention, Comparator, Outcome, PICO), які були розглянуті та згодом затверджені Настановною радою та Виконавчим комітетом ESO.

4. Основні рекомендації базувалися на систематичному огляді РКД ВВТ порівняно з контрольними препаратами/втручаннями. З цією метою ми оновили результати попередньо опублікованого систематичного огляду, проведеного до березня 2012 року.⁶ Ми застосовували ту саму стратегію пошуку⁶ на період з березня 2012 року по травень 2020 року. У кінцевий рукопис ми також включили відповідну літературу, опубліковану пізніше.

5. Автори самостійно перевірили заголовки та анотації публікацій, визначених електронним пошуком, та оцінили повний текст потенційно відповідних РКД.

6. Для кожного питання PICO була сформована група PICO, що складалася з двох або трьох членів МРГ. Кожного разу, коли не було проведено РКД з певної теми, кожна група PICO проводила пошук літератури для виявлення систематичних оглядів нерандомізованих досліджень або ключових спостережних досліджень.

7. За необхідності проводили метааналіз випадкових ефектів із використанням програмного забезпечення Stata версії 11.0 (Statacorp). Результати були узагальнені як відношення шансів (ВШ) або загальне відношення шансів (зВШ) і їхні 95% довірчі інтервали (ДІ). Неоднорідність у всіх дослідженнях оцінювали за допомогою статистики I^2 . Неоднорідність класифікували як помірну ($I^2 \geq 30\%$), значну ($I^2 \geq 50\%$) або суттєву ($I^2 \geq 75\%$)⁷.

8. Результати аналізу даних імпортували в Інструмент розробки настанов GRADEpro (Університет Макмастер, 2015; розроблений компанією Evidence Prime, Inc.). Для кожного питання PICO та кожного результату оцінювали ризик упередженості, а якість доказів оцінювали як високу, помірну, низьку або дуже низьку на основі типу наявних доказів (рандомізовані або спостережні дослідження) та міркувань щодо неоднорідності результатів, опосередкованості доказів, неточності результатів та ризику упередженості.⁵ Таблиці профілів доказів GRADE / зведених висновків були сформовані за допомогою GRADEPro.

9. Кожна група PICO вирішувала своє відповідне питання PICO, написавши не більше ніж три окремих абзаци. Перший абзац під назвою «Аналіз наявних доказів», у якому були підсумовані та коротко обговорені результати специфічних РКД. Якщо відсутні РКД, то в цьому абзаці описувались результати систематичних оглядів нерандомізованих досліджень. В кінці першого абзацу була надана доказова рекомендація, заснована на методології GRADE. Напрямок, сила та формулювання рекомендації були визначені відповідно до профілів доказів GRADE та стандартної операційної процедури ESO. Другим можна було додавати абзац «Додаткова інформація», щоб надати більше деталей щодо рандомізованих досліджень, згаданих у першому абзаці, узагальнити результати спостережних досліджень або надати інформацію про поточні або майбутні дослідження. Третім, згідно з першим додатком до стандартної операційної процедури ESO, додавався щоразу абзац «Експертна консенсусна заява», коли група PICO вважала, що існує недостатньо доказів для надання обґрунтованих рекомендацій щодо ситуацій, у яких для клінічної практики необхідні практичні настанови. У цьому конкретному випадку було надано прагматичну пропозицію з результатами голосування всіх членів МРГ за цю пропозицію. Важливо, що пропозиції, наведені в цьому параграфі, не слід сприймати як доказові рекомендації.

10. Згодом Настанова кілька разів переглядалася всіма членами МРГ і змінювалася до досягнення консенсусу. Зрештою, Настанову було розглянуто та схвалено зовнішніми рецензентами та членами Настановної ради ESO та Виконавчого комітету.

Результати

1. Лікування протягом 4,5 годин після появи симптомів

PICO 1.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізис альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність внутрішньовенного тромболісису, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?

Аналіз наявних доказів. Два узагальнення наводять докази для цього питання: систематичний огляд та метааналіз даних на рівні дослідження з 10 РКД, проведений Wardlaw et al. (6887 пацієнтів),⁶ та метааналіз даних окремих учасників з 9 РКД, проведений Emberson et al. (6756 пацієнтів).⁸ Ці огляди включали пацієнтів із широким діапазоном віку та тяжкості інсульту.

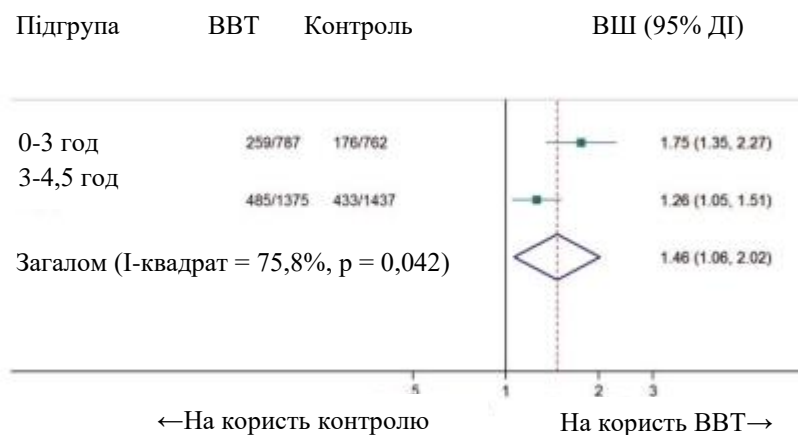


Рисунок 1. Зведені відношення шансів для відмінного результату (0-1 балів за шкалою mRS) у пацієнтів, які отримували ВВТ, порівняно з контролем у часовому інтервалі 0-4,5 годин.

Числові значення та ВШ для двох часових підгруп отримані з метааналізу даних окремих пацієнтів дев'яти РКД, проведеного Emberson et al.

Метааналіз на рівні дослідження продемонстрував, що введення альтеплази протягом шести годин після початку інсульту знижує ризик смерті або інвалідності, визначений як показник 3-6 за шкалою mRS [відношення шансів (ВШ) 0,84, 95% ДІ: 0,77–0,93, $P = 0,0006$, $I^2 = 63\%$], і що ефект був найбільшим протягом трьох годин (ВШ 0,68, 95% ДІ: 0,53–0,87, $P = 0,002$, $I^2 = 0,0\%$).

Метааналіз даних окремих учасників відповідав цим результатам. Це показало, що альтеплаза суттєво збільшувала шанси на відмінний результат (відсутність симптомів або неінвалідизуючі симптоми, показник 0-1 за шкалою mRS) через три місяці (шість місяців у третьому Міжнародному дослідженні інсульту [IST-3]⁹), причому більш ранній початок лікування призводив до більшої пропорційної користі (p для взаємодії = 0,016). Альтеплаза значно збільшила шанси на відмінний результат при призначенні протягом трьох годин (ВШ 1,75, 95% ДІ: 1,35-2,27, $p < 0,0001$), від 3 до 4,5 годин (ВШ 1,26, ДІ 95%: 1,05-1,51, $P = 0,0132$, Рисунок 1), але не через 4,5 годин (ВШ 1,15, 95% ДІ: 0,95–1,40, $P = 0,15$).

Загальна якість доказів була оцінена як висока, без серйозного ризику упередженості, непослідовності, опосередкованості чи неточності (Таблиця 1).

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Висока** ⊕⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↑↑

Додаткова інформація. Систематичний огляд на рівні дослідження показав, що альтеплаза збільшувала шанси на сВЧК (ВШ 3,72, 95% ДІ: 2,98-4,64, $P = 0,00001$, $I^2 = 28\%$) та летального внутрішньочерепного крововиливу протягом 7-10 днів (ВШ 4,18, 95% ДІ: 2,99–5,84, $p < 0,00001$, $I^2 = 0,0\%$).⁶ Хоча альтеплаза була пов'язана з підвищеними показниками ранньої смертності, вона не мала чіткого впливу на смерть до кінця спостереження (ВШ 1,06, 95% ДІ : 0,94–1,20, $P = 0,34$, $I^2 = 38\%$).

Метааналіз даних окремих пацієнтів показав, що ВВТ альтеплазою значно підвищує ризик сВЧК, який визначається як паренхіматозний крововилив типу 2 (ВШ 5,55, 95% ДІ: 4,01–7,70, $p < 0,0001$) або летальний крововилив протягом семи днів (ВШ 7,14, 95% ДІ: 3,98–12,79, $p < 0,0001$).⁸ Абсолютний підвищений ризик внутрішньочерепного крововиливу зростав зі збільшенням тяжкості інсульту, але абсолютний ризик крововиливу був меншим, ніж користь від лікування альтеплазою на всіх рівнях тяжкості інсульту: для середнього пацієнта, який отримував лікування протягом 4,5 годин, абсолютне збільшення частки пацієнтів з оцінкою 0 або 1 за шкалою mRS (6,8%, 95% ДІ: 4,0–9,5) перевищило абсолютне збільшення ризику летального внутрішньочерепного крововиливу (2,2% , 95% ДІ: 1,5–3,0).¹⁰

Метааналіз даних окремих пацієнтів показав, що підвищені показники ранньої смертності, спричиненої внутрішньочерепним крововиливом, не призводили до значного підвищення кількості летальних випадків через 90 днів у пацієнтів, які отримували лікування протягом 0–4,5 годин (ВШ 1,08, 95% ДІ: 0,94–1,24, $P = 0,27$, Рисунок 2).⁸ При більш тривалому спостереженні не було доказів зниження виживання у пацієнтів, які отримували альтеплазу,

через 18 місяців,¹¹ а через 3 роки спостерігалася незначна різниця ризику на користь альтеплази (різниця ризику 3,6%, 95% ДІ: від -0,8 до 8,1%).¹²

Нещодавно стверджувалося, що докази, що підтверджують використання ВВТ через 3-4 години після інсульту, є ненадійними, і що дисбаланс у початковому балі за шкалою NIHSS, можливо, виключно обумовлював позитивні результати дослідження ECASS-3.¹³ Однак метааналіз даних окремих учасників, проведений Emberson et al., дійсно підтверджує цей часовий інтервал та скоригував показник NIHSS на початковому рівні.⁸

Таблиця 1. Профіль доказів GRADE для PICO 1.1.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	ВВТ альтеплазою	Відсутність ВВТ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
0–1 балів за шкалою mRS через три місяці (шість місяців у IST-3)												
9	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	не серйозна	не серйозна	відсутні	744/2162 (34,4%)	608/2199 (27,6%)	ВШ 1.46 (1.06–2.02)	на 82 більше на 1000 (на 12-159 більше)	ВИСОКА	КРИТИЧНА
Смерть через три місяці												
9	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	не серйозна	не серйозна	відсутні	407/2162 (18.8%)	395/2199 (18.0%)	ВШ 1.08 (0.94–1.24)	на 13 більше на 1000 (на 10 менше – на 38 більше)	ВИСОКА	КРИТИЧНА

Примітка: Результати засновані на метааналізі даних окремих пацієнтів дев'яти РКД, проведеному Emberson et al., і Рисунках 1 і 2.

Хоча наразі ВВТ рекомендується до проведення механічної тромбектомії,¹⁴ ведуться суперечки щодо того, чи потрібний ВВТ для пацієнтів, які безпосередньо прибувають до інсультного центру з можливістю виконання тромбектомії. Нещодавно опубліковане багатоцентрове рандомізоване клінічне дослідження «Пряма внутрішньоартеріальна тромбектомія з метою ефективної ревазуляризації у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом з оклюзією великих судин у китайських високоспеціалізованих (третинного рівня) лікарнях» (DIRECT-MT) припускає, що пряма механічна тромбектомія не поступається механічній тромбектомії, якій передувала ВВТ альтеплазе (0,9 мг/кг), введеною протягом 4,5 годин після появи симптомів (n = 656, скориговане зВШ для кращого функціонального результату через три місяці 1,07, 95% ДІ: 0,81–1,40; P = 0,04).¹⁵ Однак дослідження мало широку межу не меншої ефективності (20%); тривалий час від початку до ВВТ (медіана приблизно 184 хв) і дуже короткий час від початку ВВТ до пункції стегнової артерії (медіана приблизно 29 хв). Крім того, витрати на альтеплазу не компенсувалися в умовах дослідження DIRECT MT, що могло призвести до затримки дозволеного часу на згоду пацієнта та до подальшого затягування часу від «двері до голки» (надходження пацієнта до початку лікування) (медіана 59 хв). Більше того, 31 пацієнт у групі бріджинг-терапії (ВВТ плюс механічна тромбектомія) не отримав ендovasкулярної тромбектомії, тоді як ще 30 пацієнтів з цієї групи не отримали жодної або повної дози альтеплази.¹⁶ Частка пацієнтів з успішною реперфузією після тромбектомії ($\geq 2b$ за шкалою eTICI) становила 79,4% проти 84,5% (ВШ 0,70, 95% ДІ: 0,47–1,06) відповідно у групі прямої механічної тромбектомії та бріджинг-терапії. сВЧК спостерігався у 4,3% та 6,1% пацієнтів відповідно у групах прямої тромбектомії та бріджинг-терапії (ВШ 0,70, 95% ДІ: 0,36–1,37). Інші дослідження, що порівнюють пряму механічну тромбектомію та бріджинг-терапію у пацієнтів з оклюзією великих судин при використанні стратегії лікування «mothership» (транспортуй одразу), тривають (NCT03192332, NCT03494920, ISRCTN80619088).

Спірним залишається питання, чи ефективний ВВТ у пацієнтів з лакунарним інсультом. У підгрупі пацієнтів із клінічно визначеним лакунарним інфарктом у дослідженні tPA Національного інституту неврологічних захворювань та інсульту (NINDS) (13% включених пацієнтів) ВШ для відмінного результату становило 2,53 (95% ДІ: 1,00–6,37; P = 0,047).¹⁷ У пацієнтів із клінічно визначеним лакунарним інфарктом у дослідженні IST-3 (11% зарахованих пацієнтів) скориговане ВШ для хорошого функціонального результату через шість місяців становило 0,91 (0,48–1,72). Однак не було доказів неоднорідності ефекту ВВТ між клінічними синдромами інсульту (P для взаємодії = 0,46).⁹ В постфактумному (post-hoc) аналізі учасників з лакунарним інсультом, підтвердженим МРТ, на основі даних дослідження ефективності та безпеки тромболізу, що виконувався базуючись на даних МРТ, при інсульті пробудження (WAKE-UP) (21% включених пацієнтів) ВШ для відмінного результату становило 1,68, 95% ДІ: 0,78–3,69, без ознак неоднорідності ефекту ВВТ в учасників із лакунарним інсультом або іншими типами інсультів (P для взаємодії = 0,94).¹⁸

Статус оклюзії судин був недоступний для більшості пацієнтів, які брали участь у базових дослідженнях ВВТ порівняно з відсутністю ВВТ, у яких обраним методом візуалізації виступала проста (неконтрастна) КТ. У дослідженні IST-3 спостерігалася незначна тенденція до кращого ефекту ВВТ у пацієнтів із оклюзованими (зВШ для кращого функціонального результату 1,86; 95% ДІ: 0,76–4,53) порівняно з прохідними артеріями (ВШ 0,72; 95% ДІ: 0,42–1,25) (P для взаємодії = 0,075).¹⁹ Однак кількість пацієнтів без артеріальної оклюзії була помірною (n = 140). Метааналіз на рівні дослідження припустив значущу взаємодію, але тромболітичним препаратом, що застосовувався у 3 із 5 РКД, була десмотеплаза, а не

альтеплаза.¹⁹ Постфактумний (post-hoc) аналіз дослідження WAKE-UP був представлений на конференції ESO у 2019 році, але ще не опублікований.²⁰ Серед пацієнтів, яким була проведена часопролітна (time-of-flight, ToF) магнітно-резонансна ангіографія (96% всієї когорти), загалом у 308 (63%) пацієнтів не було видимої артеріальної оклюзії після оцінки в центральній лабораторії. Не було доказів модифікації ефекту альтеплази за наявності або відсутності видимої оклюзії судин (ВШ для 0–1 балів за шкалою mRS через три місяці: 2,04, 95% ДІ: 1,00–4,18 та 1,58, 95% ДІ: 0,97–2,56 відповідно; P для взаємодії = 0,56).

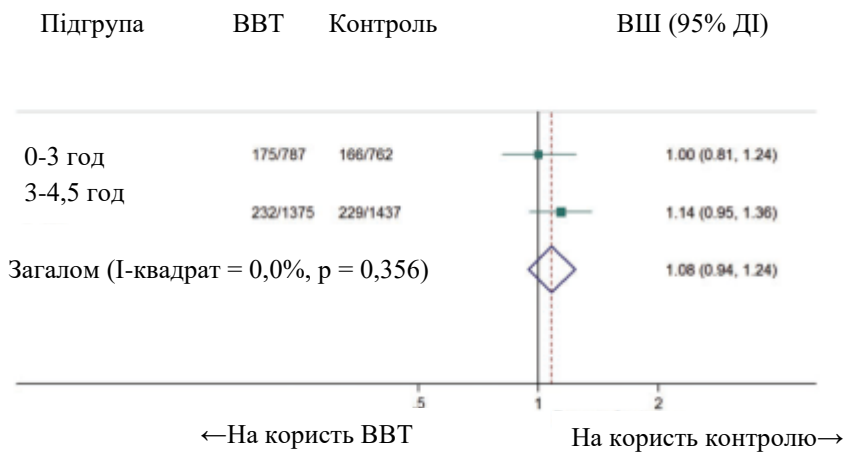


Рисунок 2. Зведені відношення шансів для смертності через три місяці у пацієнтів, які отримували ВВТ, порівняно з контролем у часовому інтервалі 0-4,5 годин. Числові значення та ВШ для двох часових підгруп отримані з метааналізу даних окремих пацієнтів дев'яти РКД, проведеного Emberson et al.

У підсумку, ВВТ підвищує ризик внутрішньочерепного крововиливу та ранньої смертності, однак для тих, хто отримував лікування протягом 0-4,5 годин, немає чітких даних про підвищені показники смертності протягом 90 днів. Хоча тривають дискусії щодо застосування ВВТ при гострому інсульті за певних обставин - до тромбектомії, у пацієнтів з лакунарним інсультом та у пацієнтів без видимої оклюзії великих артерій, наразі немає вагомих доказів того, що його слід уникати.

2. Лікування в період від 4,5 до 9 годин після відомої появи симптомів без використання сучасних методів візуалізації

PICO 2.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізис альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність внутрішньовенного тромболізу, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів), відібраних за допомогою простої (неконтрастної) КТ?

Аналіз наявних доказів. Переважна більшість (98,5%) пацієнтів, включених у метааналіз 9 РКД, були рандомізовані після візуалізації головного мозку за допомогою простої (неконтрастної) КТ.⁸ У 6 РКД пацієнт міг бути рандомізованим більше ніж через 4,5 годин і до 6 годин після появи симптомів (1229 пацієнтів, які отримували альтеплазу, проти 1166 пацієнтів, які отримували плацебо).^{9,21-25} Цей метааналіз даних окремих учасників не показав жодних доказів значної користі альтеплази порівняно з плацебо більше ніж через 4,5 годин від початку інсульту або від моменту, коли пацієнта востаннє бачили здоровим (ВШ для відмінного результату через 3-6 місяців: 1,15, 95% ДІ: 0,95–1,40).⁸ Якісно подібні результати

були отримані для хорошого результату (0–2 балів за шкалою mRS) та з використанням моделі порядкової логістичної регресії (зВШ для кращого функціонального результату після закінчення часового інтервалу 4,5 годин: 1,03, 95% ДІ: 0,90–1,18).²⁶ Час, коли нижчий 95% ДІ для передбачуваної користі від лікування (0–1 балів за шкалою mRS) перевищив 1,0, становив 5,1 годин.⁸

У метааналізі на рівні дослідження поріг 4,5 годин не вивчався спеціально,⁶ але не було значного ефекту альтеплази у пацієнтів, рандомізованих більше ніж через три години після інсульту (ВШ 0,97, 95% ДІ: 0,85–1,09; 5 досліджень, 1449 учасників, $I^2 = 45\%$), хоча ця оцінка статистично не відрізнялася від пацієнтів, рандомізованих менш ніж через три години після інсульту.

Підвищення ризику летального ВЧК або паренхіматозного крововиливу 2 типу при застосуванні альтеплази порівняно з плацебо було подібним незалежно від затримки лікування.⁸ У пацієнтів, які отримували лікування більше ніж через 4,5 год після інсульту, ВШ для паренхіматозного крововиливу типу 2 при застосуванні альтеплази становило 6,89 (95% ДІ: 4,17–11,38), подібно до того, що спостерігається у пацієнтів, які отримували лікування протягом 4,5 годин від появи симптомів (ВШ 5,58, ДІ 95%: 3,35–9,30). Використовуючи визначення симптоматичного внутрішньочерепного крововиливу європейського дослідження (SITS-MOST), абсолютний надлишковий ризик внутрішньомозкового крововиливу при застосуванні альтеплази становив 3,1% протягом трьох годин (95% ДІ: 1,7–5,2), 3,0% в період від 3 до 4,5 годин (95% ДІ: 1,6–5,0) та 3,6% (95% ДІ: 2,0–6,0) в період понад 4,5 години (значення p для взаємодії 0,73).¹⁰ У пацієнтів, які отримували лікування в період понад 4,5 години після початку інсульту, ВВТ альтеплазою призводив до незначущо вищої смертності через три місяці (ВШ: 1,22; 95% ДІ: 0,99–1,50).⁸

Інші дослідження показали, що відбір пацієнта за допомогою прогностичної оцінки в балах, що базується на простих клінічних змінних та простій (неконтрастній) КТ, не може визначити популяцію пацієнтів, для яких альтеплаза, введена в період від 4,5 до 6 годин після початку інсульту, є безпечною або ефективною.²⁸

Оскільки докази в цій главі походять з підгрупи високоякісних РКД, ми знизили якість доказів з високої до помірної.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю від 4,5 до 9 годин (відомий час появи симптомів) та з відсутністю візуалізації головного мозку іншим методом, ніж проста (неконтрастна) КТ, ми не рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис.

Якість доказів: **Помірна** ⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↓↓

3. Лікування в період від 4,5 до 9 годин після відомої появи симптомів із використанням сучасних методів візуалізації

РІСО 3.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізис альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність внутрішньовенного тромболізу, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів) і з невідповідністю ядра/гіпоперфузії при КТ або МРТ?

Аналіз наявних доказів. Невідповідність між неконтрастною КТ та КТ-перфузією (КТП) або між дифузійно-зваженою та перфузійно-зваженою МРТ (DWI та PWI) може

кількісно оцінити пенумбру головного мозку та може виявити пацієнтів, які могли б отримати користь від альтеплази в період понад 4,5 години. Однак більшість РКД ВВТ у більш пізніх часових інтервалах дозволяли включати не лише пацієнтів з відомою появою симптомів >4,5 годин, а й пацієнтів з інсультом при пробудженні (час появи симптомів невідомий; час, коли пацієнта востаннє бачили здоровим, перевищує 4,5 години).^{29,30} Ми вирішили надати чіткі рекомендації щодо цих двох різних клінічних ситуацій, оскільки справжній початок інсульту у пацієнтів при пробудженні часто може бути <4,5 години до рандомізації.^{31,32} Це питання RICO зосереджується на пацієнтах з відомим початком інсульту за 4,5-9 годин до госпіталізації.

Дослідження з оцінки тромболізи методом ехопланарної візуалізації (Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial, EPITHET) рандомізувало 101 пацієнта з ішемічним інсультом тривалістю 3–6 год для застосування альтеплази або плацебо. МРТ проводили усім пацієнтам, але результати візуалізації не використовувались для відбору пацієнтів. Загалом у 85 пацієнтів (86%) спостерігалось невідповідність DWI та PWI, але дослідження не продемонструвало клінічної переваги альтеплази.²⁵ Зведений аналіз дослідження EPITHET та спостережного дослідження показали, що серед пацієнтів із невідповідністю DWI та PWI протягом 3–6 год після появи симптомів (101 пацієнт), у тих, хто отримував альтеплазу (60 пацієнтів), спостерігалось значно менше зростання інфаркту та вищий відсоток реперфузії, але клінічні результати між цими двома групами не відрізнялися.³³

Четверте Європейське кооперативне дослідження гострого інсульту (ECASS-4) порівнювало альтеплазу з плацебо у 119 пацієнтів, які поступили від 4,5 до 9 годин після початку інсульту або після пробудження з інсультом, і використовувало невідповідність ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ для відбору пацієнтів для лікування.³⁰ Критеріями включення були об'єм ядра інфаркту <100 мл, абсолютний об'єм гіперперфузії ≥ 20 мл (при Tmax >6 с) та коефіцієнт невідповідності між гіперперфузією та ядром >1,2. Це РКД припинилося достроково, коли швидкість набору пацієнтів скоротилась після публікації позитивних досліджень тромбектомії. З 119 включених пацієнтів 37 (31%) мали тривалість інсульту 4,5–9 годин (середній час до початку лікування 6,9 годин), а 82 (69%) пацієнтів прокинулися з інсультом. Не спостерігалось значного впливу альтеплази на кращий функціональний результат через три місяці (зВШ 1,20, 95% ДІ: 0,63–2,27, P = 0,57). Ефект лікування був подібним у дихотомізованому аналізі mRS для відмінного результату (0–1 балів за шкалою mRS), який показав 6,4% абсолютної різниці на користь альтеплази, яка не досягла статистичної значущості (P = 0,45). Не було представлено жодного аналізу підгрупи пацієнтів з відомим часом появи симптомів.

У дослідженні подовження часу на тромболізис при невідкладному неврологічному дефіциті (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits, EXTEND) порівнювали альтеплазу з плацебо у 225 пацієнтів, які поступили протягом періоду від 4,5 до 9 годин після початку інсульту або після пробудження з інсультом, використовуючи невідповідність ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ для відбору пацієнтів.²⁹ Критеріями включення були об'єм ядра інфаркту 70 мл, абсолютний об'єм гіперперфузії >10 мл та коефіцієнт невідповідності між гіперперфузією та ядром >1,2. З 225 включених пацієнтів у 79 (35%) інсульт тривав 4,5–9 год, а 146 (65%) пацієнтів прокинулися з інсультом. Дослідження показало, що ВВТ альтеплазою пов'язаний з більшою часткою пацієнтів з відмінним результатом (0–1 балів за шкалою mRS через три місяці: 35,4% у групі альтеплази проти 29,5% у групі плацебо, скориговане ВР 1,44, 95% ДІ: 1,01–2,06, P = 0,04), і не було доказів того, що ефект був різним у пацієнтів, які отримували лікування протягом різних часових інтервалів

(4,5–6 годин або 6–9 годин), або у пацієнтів з інсультом при пробудженні. Вторинний заздалегідь визначений порядковий аналіз не продемонстрував значущої різниці у функціональних результатах (зВШ для кращого функціонального результату, 1,55, 95% ДІ: 0,96–2,49). Ризик сВЧК був вищим у групі альтеплази (скориговане ВР 7,22, 95% ДІ: 0,97-53,5, $P = 0,05$).

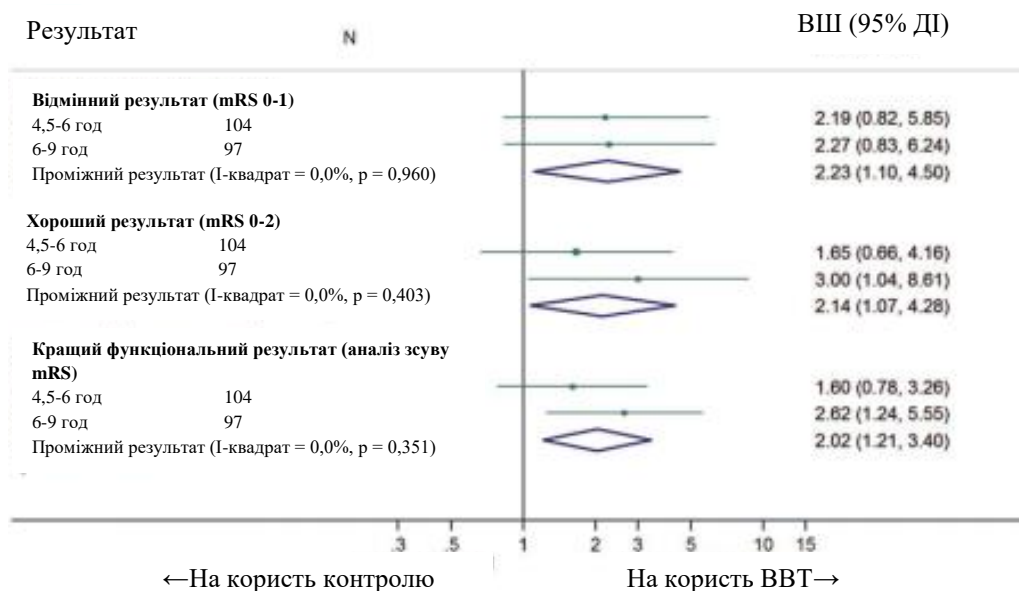


Рисунок 3. Зведені відношення шансів для відмінного результату (0-1 балів за шкалою mRS), хорошого результату (0-2 балів за шкалою mRS) та кращого функціонального результату (загальне ВШ у всьому діапазоні mRS) у пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів), які отримували ВВТ, порівняно з контролем. Цей аналіз включає всіх пацієнтів, зарахованих до досліджень EXTEND, ECASS-4 та EPITHET, стратифікованих за часовим інтервалом (4,5-6 годин і 6-9 годин).

Числові значення та ВШ для часових інтервалів 4,5-6 і 6-9 годин (з поправкою на вік і початкову оцінку за шкалою NIHSS) отримані з метааналізу даних окремих пацієнтів трьох РКД (EXTEND, ECASS-4 та EPITHET), проведеного Campbell et al.

Campbell et al.³⁴ провели метааналіз даних окремих учасників досліджень EPITHET,²⁵ ECASS-4³⁰ та EXTEND.²⁹ Основний аналіз базувався на всіх пацієнтах, які відповідали критеріям включення оригінальних досліджень ($n = 414$; у 52% візуалізація за допомогою перфузійно-дифузійної МРТ, у 48% - за допомогою перфузійної КТ). ВВТ призводив до більш високого показника відмінного результату (36% для альтеплази проти 29% для плацебо, ВШ 1,86, 95% ДІ: 1,15–2,99, $P = 0,01$), більш високого показника симптоматичних внутрішньомозкових крововиливів (5% проти <1%; ВШ 9,7, 95% ДІ: 1,23–76,55, $P = 0,03$) без значущої різниці в смертності (14% проти 9%; ВШ 1,55, 95% ДІ: 0,81–2,96, $P = 0,19$).³⁴ Однак у 51% із включених пацієнтів був інсульт при пробудженні. Не було доказів модифікації ефекту альтеплази в аналізі для 3 заздалегідь визначених часових груп (4,5–6 годин, 6–9 годин, інсульт при пробудженні; P для взаємодії = 0,87). У підгрупах пацієнтів з відомим часом появи симптомів, які отримували лікування в період між 4,5–6 годин і 6–9 годин, ВШ для відмінного результату (0–1 балів за шкалою mRS) становило 2,19 (95% ДІ: 0,82–5,85) та 2,27 (95% ДІ: 0,83–6,24) відповідно. Подібні результати спостерігалися для хорошого результату та кращого функціонального результату (Рисунок 3).

Автори провели аналіз чутливості, обмежений підгрупою з 303 пацієнтів, які відповідали критеріям невідповідності дослідження EXTEND (див. вище). З цією метою дані візуалізації для окремих пацієнтів були оброблені за допомогою автоматизованого програмного забезпечення. Альтерплаза залишалася пов'язаною з відмінним результатом (ВШ 2,06, 95% ДІ: 1,17–3,62). Однак після виключення пацієнтів з інсультом при пробудженні взаємозв'язки між ВВТ та відмінним результатом, хорошим результатом чи кращим функціональним результатом не змогли досягти статистичної значущості (Рисунок 4).

Слід зазначити, що 62% пацієнтів, проаналізованих в метааналізі даних окремих учасників дослідження, мали оклюзію великих судин, але тромбектомія не проводилася, за винятком 1 процедури відхилення від протоколу.^{14,34} Тому наша доказова рекомендація стосується лише пацієнтів, яким не буде виконана механічна тромбектомія; перегляньте експертну консенсусну заяву, наведену нижче, щодо пацієнтів, у яких є показання як для ВВТ, так і для механічної тромбектомії.

У Таблиці 2 наведено подробиці щодо оцінки якості доказів, яка була визнана низькою.

Рекомендація

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів) з невідповідністю ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ*, у яких механічна тромбектомія або протипоказана, або не планується, ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс альтерплазою.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ††

*В метааналізі даних окремих учасників досліджень, проведеному Campbell et al.,³⁴ невідповідність ядра/гіперперфузії оцінювалася за допомогою програмного забезпечення для автоматизованої обробки та визначається так:

- об'єм ядра інфаркту** <70 мл
- об'єм критичної гіперперфузії† / об'єм ядра інфаркту >1,2
- об'єм невідповідності >10 мл.

**регіонарна швидкість мозкового кровотоку(rCBF) <30% (перфузійна КТ) або вимірюваний коефіцієнт дифузії (ADC) <620 мкм²/с (дифузійна МРТ)

†Tmax >6 с (перфузійна КТ або перфузійна МРТ)

перегляньте експертну консенсусну заяву, наведену нижче, щодо пацієнтів, у яких немає невідповідності ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ.

Додаткова інформація. Нещодавнє проспективне спостережне одноцентрове дослідження повідомило, що серед пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, госпіталізованих у часовому інтервалі 0-9 годин, лише у 1,3% були показання для ВВТ згідно з даними нейровізуалізації в дослідженні EXTEND та клінічними критеріями придатності.³⁵

Поняття невідповідності DWI-FLAIR, тобто наявності гострого ішемічного ураження при DWI за відсутності гіперінтенсивного ураження при FLAIR в тій же ділянці, не оцінювалося в РКД ВВТ для відбору пацієнтів з відомою тривалістю інсульту >4,5 годин. Одне невелике спостережне дослідження припустило схожі функціональні результати у пацієнтів, які отримували лікування протягом 4,5 годин, та пацієнтів, відібраних із використанням невідповідності DWI-FLAIR, які отримали лікування в період від 4,5 до 6 годин після появи симптомів інсульту.³⁶

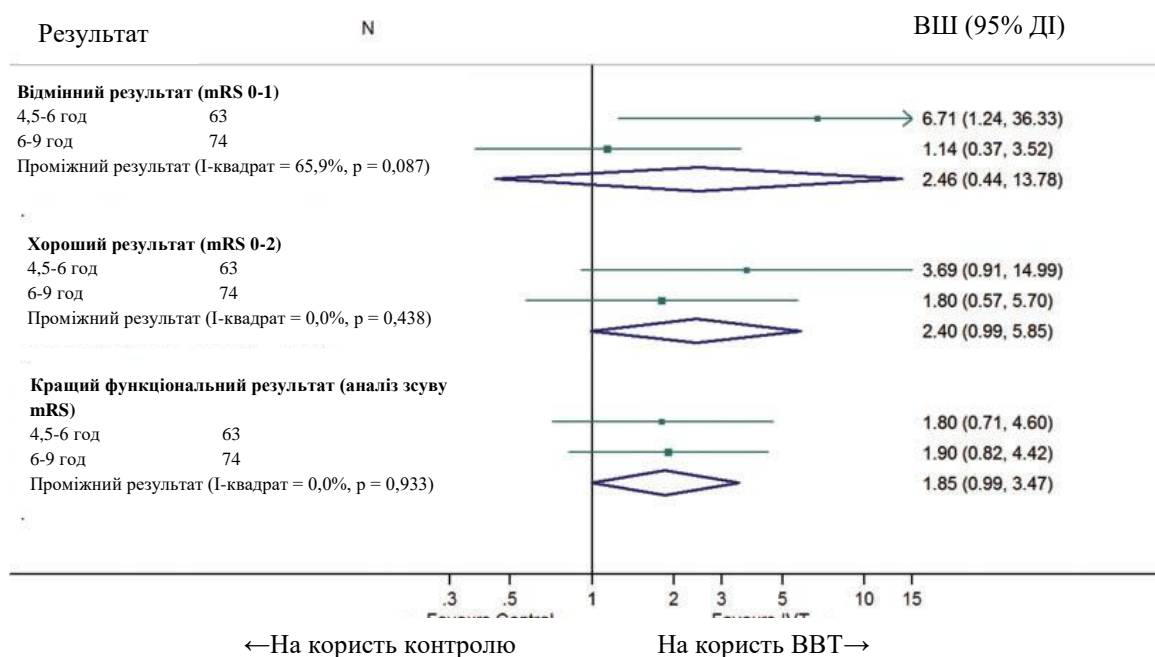


Рисунок 4. Зведені відношення шансів для відмінного результату (0-1 балів за шкалою mRS), хорошого результату (0-2 балів за шкалою mRS) та кращого функціонального результату (загальне ВШ у всьому діапазоні mRS) у пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів), які отримували ВВТ, порівняно з контролем. Цей аналіз був обмежений підгрупою пацієнтів, включених у дослідження EXTEND, ECASS-4 та EPHNET, які відповідали критеріям невідповідності дослідження EXTEND, виявленим за допомогою автоматизованого програмного забезпечення.

Числові значення та ВШ для часових інтервалів 4,5-6 і 6-9 годин (з поправкою на вік і початкову оцінку за шкалою NIHSS) отримані з метааналізу даних окремих пацієнтів, проведеного Campbell et al.

Наразі немає РКД, які оцінюють, чи кращим є ВВТ порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів, яким проводиться розширена додаткова візуалізацію та не виявляється невідповідність ядра/гіпоперфузії. У підгрупі пацієнтів, які не відповідали критеріям невідповідності дослідження EXTEND після повторної обробки зображень за допомогою автоматизованого програмного забезпечення в метааналізі даних окремих учасників, проведеному Campbell et al. (див. вище),³⁴ не спостерігалось значущої різниці у пропорціях пацієнтів, які досягли відмінного функціонального результату між групами альтеплази та плацебо (скориговане ВШ 1,22, 95% ДІ: 0,48-3,10, P = 0,68), але не спостерігалось значущої взаємодії видів лікування залежно від невідповідності (P = 0,43). Ці результати слід інтерпретувати з обережністю, оскільки ці пацієнти все ще вважалися такими, що мають невідповідність ядра/гіпоперфузії, згідно з альтернативним визначенням невідповідності ділянки пенумбри (наприклад, вважалось, що вони відповідають критеріям включення РКД, до якого вони були зараховані). Крім того, згаданий аналіз також охоплює пацієнтів з інсультом при пробудженні.

Експертна консенсусна заява

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів) і без невідповідності ядра/гіпоперфузії при КТ або МРТ 9 із 9 членів групи не радять ВВТ альтеплазою.

Наразі відсутні рандомізовані дані, які давали б рекомендації для пацієнтів, у яких заплановано провести механічну тромбектомію і які також придатні для ВВТ протягом часового інтервалу 4,5–9 годин.

Експертна консенсусна заява

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів), госпіталізованих безпосередньо до центру з можливістю виконання тромбектомії, з невідповідністю ядра/гіпоперфузії при КТ або МРТ, у яких є показання для механічної тромбектомії, члени групи не змогли досягти консенсусу стосовно того, чи потрібно виконувати внутрішньовенний тромболізис перед проведенням механічної тромбектомії.

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів), госпіталізованих до центру без можливості виконання тромбектомії, з невідповідністю ядра/гіпоперфузії при КТ або МРТ, у яких є показання для механічної тромбектомії, 6 із 9 членів групи радять виконувати внутрішньовенний тромболізис перед проведенням механічної тромбектомії.

Таблиця 2. Профіль доказів GRADE для PICO 3.1.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	ВВТ альтеплазою	Відсутність ВВТ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
0–1 балів за шкалою mRS через три місяці												
3	рандомізовані дослідження	не серйозний	серйозна ^a	не серйозна	серйозна	відсутні			ВШ 2.23 (1.10–4.50)		НИЗЬКА	КРИТИЧНА
0–2 балів за шкалою mRS через три місяці												
3	рандомізовані дослідження	не серйозний	серйозна	не серйозна	серйозна	відсутні			ВШ 2.14 (1.07–4.28)		НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Покращена оцінка за шкалою mRS через три місяці (аналіз зсуву)												
3	рандомізовані дослідження	не серйозний	серйозна	не серйозна	серйозна	відсутні			зВШ 2.02 (1.21–3.40)		НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Смерть через три місяці												
3	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	не серйозна	серйозна	відсутні			ВШ 1.61 (0.59–4.38)		ПОМІРНА	КРИТИЧНА

^a Серйозна неоднорідність і серйозна неточність: при включенні всіх пацієнтів з досліджень EXTEND, ECASS-4 та EPITHET ВВТ альтеплазою був суттєво пов'язаний з відмінним результатом (0–1 балів за шкалою mRS через три місяці) порівняно з контролем, з аналогічним ВШ протягом часових інтервалів 4,5–6 годин та 6–9 годин (зведене ВШ 2,23, 95% ДІ: 1,10–4,50, $I^2 = 0\%$). Однак, враховуючи лише тих пацієнтів, які насправді мали автоматично розраховану невідповідність перфузії, оціночні показники для часових інтервалів 4,5–6 годин та 6–9 годин варіювалися (ВШ 6,71 та 1,14 відповідно), хоча не спостерігалось статистично значущої неоднорідності в цих ВШ (P для неоднорідності = 0,09, $I^2 = 66\%$), що може бути обумовлено незначною кількістю подій. Об'єднане ВШ не досягло статистичної значущості, а довірчий інтервал був широким (ВШ 2,46, ДІ 95%: 0,44–13,78, $I^2 = 66\%$).

4. Інсульт при пробудженні від сну / якщо час появи симптомів невідомий

РІСО 4.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізис альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність внутрішньовенного тромболізу, у пацієнтів з ішемічним інсультом при пробудженні від сну / якщо час появи симптомів невідомий?

Аналіз наявних доказів. Приблизно кожен п'ятий випадок інсульту трапляється під час сну, але ВВТ часто відкладають у пацієнтів із появою симптомів інсульту після пробудження, яких востаннє бачили здоровими значно більше, ніж за 4,5 години до цього.^{37,38} Наш пошук літератури виявив п'ять рандомізованих контрольованих досліджень ВВТ альтеплазою у пацієнтів з інсультом при пробудженні.^{29,30,39-42}

МРТ: невідповідність DWI/FLAIR

У дослідженні WAKE-UP взяли участь 503 пацієнти, у яких трапився інсульт при пробудженні, яких востаннє бачили здоровими більш ніж за 4,5 години до цього та які мали гостре ішемічне ураження при DWI, але не мали вираженої паренхіматозної гіперінтенсивності на FLAIR (невідповідність DWI-FLAIR).^{39,43} Дослідження не включало пацієнтів, для яких планувалася тромбектомія. Пацієнтів рандомізували для отримання альтеплази 0,9 мг/кг або плацебо, і первинною кінцевою точкою був відмінний результат (0–1 балів за шкалою mRS через 90 днів). Дослідження було припинено достроково через припинення фінансування після включення 503 із запланованих 800 пацієнтів. Тридцять чотири відсотки пацієнтів мали оклюзію внутрішньочерепної судини. Скориговане ВШ для відмінного результату при застосуванні альтеплази становило 1,61 (95% ДІ: 1,09-2,36, P = 0,02), а зВШ для кращого функціонального результату становив 1,62 (95% ДІ: 1,17-2,23, P = 0,003). Альтеплаза також була пов'язана з незначно підвищеним ризиком розвитку сВЧК (2,0% проти 0,4%, P = 0,15) та незначно вищими показниками смертності через 90 днів (4,1% проти 1,2%, P = 0,07).

У дослідженні тромболізу альтеплазою в дозі 0,6 мг/кг при лікуванні гострого інсульту при пробудженні та інсульту з невідомим часом появи симптомів (Thrombolysis for Acute Wake-Up and Unclear-Onset Strokes With Alteplase at 0.6 mg/kg, THAWS) використовувалися ті самі критерії відбору пацієнтів, що і в дослідженні WAKE-UP, а пацієнтів з невідповідністю DWI-FLAIR при МРТ рандомізували до групи застосування низької дози альтеплази (0,6 мг/кг) або плацебо.⁴⁴ Дослідження було припинено достроково після отримання позитивних результатів дослідження WAKE-UP після включення 131 із запланованих 300 пацієнтів, що призвело до низької статистичної потужності. Це дослідження не виявило різниці у відмінному результаті (0–1 балів за шкалою mRS) через три місяці між альтеплазою та контрольною групою (ВШ 0,97, 95% ДІ: 0,68–1,41, P = 0,89). Також не було різниці щодо показників смертності (ВШ 0,85, 95% ДІ: 0,06–12,58, P >0,99). Лише в одного пацієнта у групі альтеплази спостерігався сВЧК проти 0 у групі плацебо.

КТ або МРТ: невідповідність ядра/гіперперфузії

У дослідженні EXTEND порівнювали альтеплазу з плацебо у 225 пацієнтів, у яких минуло від 4,5 до 9 годин після появи симптомів інсульту (або від 3 до 9 годин, залежно від національних рекомендацій) або після пробудження з інсультом (якщо це трапилося протягом 9 годин від середини сну),²⁹ з використанням невідповідності ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ для відбору пацієнтів. Критеріями включення були об'єм ядра інфаркту ≤ 70 мл, абсолютний об'єм гіперперфузії >10 мл та коефіцієнт невідповідності між гіперперфузією та ядром $>1,2$. Після включення 225 із запланованих 310 пацієнтів дослідження було припинено через втрату

клінічної рівноваги після публікації дослідження WAKE-UP. Дослідження показало, що альтеплаза була пов'язана з відмінними результатами (0–1 балів за шкалою mRS через 90 днів: скориговане ВШ 1,44, 95% ДІ: 1,01–2,06, $P = 0,04$). Слід зазначити, що дослідження не продемонструвало б переваги альтеплази, якби дослідники застосовували інший метод аналізу, ніж скорегована регресія Пуассона та первинна кінцева точка 0–1 балів за шкалою mRS. Однак план статистичного аналізу був визначений до блокування бази даних, і тому результати є достовірними. Групи втручання та контролю були загалом добре збалансованими, але пацієнти, які отримували альтеплазу, були дещо старшими та з більш тяжкими інсультами, вимірними як за об'ємом ядра, так і оцінкою за шкалою NIHSS, і це може пояснювати відсутність статистичної значущості для первинних та вторинних клінічних кінцевих точок у некорегованих аналізах.⁴⁵ Ризик сВЧК був вищим у групі альтеплази (скориговане ВШ 7,22, 95% ДІ: 0,97–53,5, $P = 0,05$). Ефект лікування не суттєво відрізнявся у трьох часових групах (4,5–6 годин; 6–9 годин; інсульт при пробудженні: P для взаємодії = 0,41). Загалом у 146 (65%) пацієнтів був інсульт при пробудженні. У підгрупі пацієнтів з інсультом при пробудженні скориговане зВШ для відмінного результату становило 1,53 (95% ДІ: 0,97–2,43).

Метааналіз даних окремих учасників дослідження

Нещодавно дослідники групи з оцінки досліджень тромболізу альтеплазою у пацієнтів з інсультом з невідомим часом появи симптомів та лікуванням в залежності від даних додаткової нейровізуалізації (Evaluation of unknown Onset Stroke thrombolysis trials, EOS)⁴⁶ провели систематичний огляд і метааналіз даних окремих учасників РКД ВВТ. Було включено 843 пацієнтів, які брали участь у дослідженнях на основі невідповідності DWI-FLAIR (WAKE-UP³⁹ та THAWS⁴⁴) або невідповідності ядра/гіперперфузії (EXTEND²⁹ та ECASS-4³⁰). Дані про перфузію автоматично обробляли за допомогою програмного забезпечення RAPID, і для аналізу автори використовували визначення невідповідності ділянки півтіні з дослідження EXTEND (об'єм ядра інфаркту ≤ 70 мл, абсолютний об'єм гіперперфузії > 10 мл та коефіцієнт невідповідності між гіперперфузією та ядром > 1.2). Середній інтервал між часом, коли пацієнта востаннє бачили здоровим, та початком лікування становив 10,5 годин, а методом візуалізації була МРТ у 85% випадків. Порівняно з плацебо або стандартним лікуванням, ВВТ достовірно був пов'язаний з відмінним результатом (первинна кінцева точка: скориговане ВШ 1,49, 95% ДІ: 1,10–2,03, $P = 0,01$; $I^2 = 27\%$) та кращим функціональним результатом (скориговане зВШ 1,39, 95% ДІ: 1,05–1,80, $P = 0,02$), але за рахунок вищого ризику сВЧК (3% проти 0,5%, $P = 0,02$) та показників смертності протягом трьох місяців (скориговане ВШ 2,06, 95% ДІ: 1,03–4,09, $P = 0,04$). Ефект альтеплази був постійним у заздалегідь визначених підгрупах, включаючи метод візуалізації (КТ проти МРТ) та стан оклюзії великої судини. Слід зазначити, що у 25% пацієнтів з оклюзією великої судини механічна тромбектомія не проводилася.

Проте, виходячи з метааналізу EOS, наша рекомендація для пацієнтів з невідповідністю DWI-FLAIR при МРТ переважно зумовлена результатами дослідження WAKE-UP, яке використовувало стандартну дозу альтеплази, на відміну від невеликого дослідження THAWS, в якому використовувалася доза 0,6 мг/кг. Обидва дослідження були припинені достроково. Ми оцінили якість доказів як високу (Таблиця 3) через відносно великий обсяг вибірки, через той факт, що дослідження WAKE-UP було сконцентровано на пацієнтах з невідомим часом появи симптомів і що перевага ВВТ постійно спостерігалася при аналізі вторинних кінцевих точок. Для пацієнтів із невідповідністю ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ та невідомим часом

появи симптомів ми оцінили якість доказів як помірну (Таблиця 3) з кількох причин. По-перше, жодне дослідження, засноване на невідповідності перфузії, не було спеціально присвячене пацієнтам з невідомим часом появи симптомів, і тому докази надходять від підгруп пацієнтів у двох відносно невеликих РКД, які були припинені передчасно. По-друге, позитивний взаємозв'язок між ВВТ та відмінним результатом був продемонстрований лише після повторного аналізу даних візуалізації окремих пацієнтів з використанням критеріїв перфузії в дослідженні EXTEND,²⁹ які трохи відрізняються від тих, що були в дослідженні ECASS-4.³⁰ Виходячи з критеріїв невідповідності перфузії кожного оригінального дослідження, взаємозв'язок не був би значущим (ВШ 1,56; 0,81–3,02).³⁴ Варто зазначити, що в метааналізі даних окремих учасників EOS лише 54% (n = 221) пацієнтів з наявною оцінкою для перфузійної візуалізації мали невідповідність ділянки півтіні відповідно до критеріїв EXTEND.⁴⁶ Однак, оскільки цей аналіз показав явну перевагу ВВТ (скориговане ВШ для відмінного результату 2,14, 95% ДІ: 1,11–4,12), ми даємо сильну рекомендацію на користь ВВТ у цій ситуації.

Наразі відсутні рандомізовані дані, які давали б рекомендації для пацієнтів з інсультом при пробудженні, яким заплановано провести механічну тромбектомію і яким також показаний ВВТ; перегляньте експертну консенсусну заяву, наведену нижче, щодо цієї ситуації.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, яких востаннє бачили здоровими більше 4,5 годин тому, у яких наявна невідповідність DWI-FLAIR при МРТ і у яких механічна тромбектомія або протипоказана, або не планується, ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболісис альтеплазою.

Якість доказів: **Висока** ⊕⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↑↑

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, у яких наявна невідповідність ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ* протягом 9 годин від середини сну і у яких механічна тромбектомія або протипоказана, або не планується, ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболісис альтеплазою.

Якість доказів: **Помірна** ⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↑↑

*В метааналізі даних окремих учасників досліджень EOS⁴⁶ невідповідність ядра/гіперперфузії оцінювалася за допомогою програмного забезпечення для автоматизованої обробки та визначається так:

- об'єм ядра інфаркту** <70 мл
- об'єм критичної гіперперфузії† / об'єм ядра інфаркту >1,2
- об'єм невідповідності >10 мл.

**регіонарна швидкість мозкового кровотоку(rCBF) <30% (перфузійна КТ) або вимірюваний коефіцієнт дифузії (ADC) <620 мкм²/с (дифузійна МРТ)

†Tmax >6 с (перфузійна КТ або перфузійна МРТ).

Додаткова інформація. Станом на вересень 2020 року тривають два дослідження внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів з інсультом при пробудженні (NCT03181360 [TWIST] та NCT01455935 [WASSABI]).

Експертна консенсусна заява

Для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, госпіталізованих безпосередньо до центру з можливістю виконання тромбектомії, які могли б бути придатними як для ВВТ, так і для механічної тромбектомії, 6 із 9 членів групи радять виконувати ВВТ перед проведенням МТ.

Для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, госпіталізованих до центру без можливості виконання тромбектомії, які могли б бути придатними як для ВВТ, так і для механічної тромбектомії, 7 із 9 членів групи радять виконувати ВВТ перед проведенням МТ.

Таблиця 3. Профіль доказів GRADE для PICO 4.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	ВBT альтеплазою	Відсутність ВBT	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
Невідповідність DWI-FLAIR (дослідження WAKE-UP 39 і метааналіз даних окремих учасників EOS 46)												
0-1 балів за шкалою mRS через три місяці												
1	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	не серйозна	не серйозна	відсутні	131/246 (53.3%)	102/244 (41.8%)	ВШ 1.61 (1.09–2.36)*	на 118 більше на 1000 (на 21–211 більше)	ВИСОКА	КРИТИЧНА
Смерть через три місяці												
1	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	не серйозна	не серйозна	відсутні	10/251 (4.0%)	3/244 (1.2%)	ВШ 3.38 (0.92–12.52)	на 28 більше на 1000 (на 1 менше – на 123 більше)	ВИСОКА	КРИТИЧНА
сВЧК (визначення ECASS 2)												
1	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	не серйозна	серйозна ^a	сильний взаємозв'язок	7/251 (2.8%)	3/244 (1.2%)	ВШ 2.40 (0.60–9.53)	на 17 більше на 1000 (на 5 менше – на 94 більше)	ВИСОКА	КРИТИЧНА
Невідповідність ядра/гіперперфузії (дослідження EXTEND,²⁹ ECASS-4³⁰ & EOS⁴⁶ та Campbell et al.³⁴)												
0-1 балів за шкалою mRS через три місяці												
2	рандомізовані дослідження	не серйозний	серйозна ^b	серйозна	не серйозна	відсутні	45/112 (40.2%)	29/109 (26.6%)	Скориговане ВШ 2.14 (1.11–4.12)	на 171 більше на 1000 (на 21–333 більше)	ПОМІРНА	КРИТИЧНА
Смерть через три місяці												
2	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	не серйозна ^b	серйозна ^c	відсутні	14/112 (12.5)	9/109 (8.3)	ВШ 1.59 (0.66–3.84)	на 43 більше на 1000 (на 26 менше – на 174 більше)	ПОМІРНА	КРИТИЧНА

*В метааналізі EOS 4 РКВ ВBT проти плацебо / звичайної медичної допомоги у пацієнтів (n = 843) з невідомим часом появи симптомів інсульту та невідповідністю DWI-FLAIR або невідповідністю ядра/гіперперфузії⁴⁶ скориговане ВШ для оцінки 0–1 балів за шкалою mRS через три місяці становило 1,49, 95% ДІ: 1,10–2,03 на користь альтеплази (P = 0,01). У підгрупі пацієнтів з невідповідністю DWI-FLAIR (n = 641) скориговане ВШ для оцінки 0–1 балів за шкалою mRS становило 1,45 (0,98–2,13). У підгрупі пацієнтів з невідповідністю ядра/гіперперфузії (n = 221) ВШ для оцінки 0–1 балів за шкалою mRS через три місяці становило 2,14 (1,11–4,12).

^a Дуже великий довірчий інтервал. Хоча ВBT альтеплазою не був суттєво пов'язаний з будь-яким визначенням сВЧК, точкові оцінки були високими (ВШ >4) для визначень ECASS-3 та SITS-MOST, із дуже великими довірчими інтервалами. Крім того, ВBT був суттєво пов'язаний з паренхіматозними крововиливами типу 2.

^b Ці результати базуються на повторному аналізі даних візуалізації окремих пацієнтів з використанням критеріїв перфузії дослідження EXTEND, які дещо відрізняються від показників дослідження ECASS-4. Виходячи з критеріїв невідповідності перфузії кожного оригінального дослідження, взаємозв'язок не був би суттєвим (ВШ 1,56; 0,81–3,02).³⁴

^c Великий довірчий інтервал, включно з 1,0.

5. Тенектеплаза

РІСО 5.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізис тенектеплазою до кращого функціонального результату, ніж внутрішньовенний тромболізис альтеплазою, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?

Аналіз наявних доказів. Тенектеплаза має фармакологічні переваги перед альтеплазою. Вона має вищу спорідненість до фібрину, довший період напіввиведення, і її можна вводити одноразово внутрішньовенно болюсно. Ми виявили 3 РКД, що порівнювали тенектеплазу з альтеплазою у «невибраних» пацієнтів із гострим ішемічним інсультом,⁴⁷⁻⁴⁹ які обговорюються в цьому розділі, та два дослідження, що порівнювали тенектеплазу з альтеплазою у вибраних пацієнтів із гострим ішемічним інсультом внаслідок оклюзії великих судин, які обговорюються в наступному розділі (РІСО 5.2) з метою обмеження неоднорідності в метааналізах.^{50,51}

У дослідженні фази ІІВ/ІІІ тенектеплази при гострому ішемічному інсульті (ТНК-S2В) 112 пацієнтів були рандомізовані протягом трьох годин після появи симптомів інсульту до групи застосування тенектеплази 0,1 мг/кг, 0,25 мг/кг, 0,4 мг/кг або альтеплази 0,9 мг/кг. Перший етап дослідження мав на меті знайти оптимальну дозу тенектеплази за допомогою комбінованого критерію ефективності, а другий етап - перевірити, чи була ця доза кращою за альтеплазу в дозі 0,9 мг/кг для поліпшення функціонального результату через три місяці.⁴⁷ Дослідження було достроково припинено через повільний набір пацієнтів. Процедура адаптивного вибору дози припускала, що тенектеплаза в дозі 0,4 мг/кг поступалася двом іншим дозам через підвищений рівень сВЧК (частота випадків 15,8%, 95% ДІ: 5,5–37,6%). Частка пацієнтів з хорошим функціональним результатом (0–2 балів за шкалою mRS) через три місяці не відрізнялася між групами лікування, але дослідження було недостатньо потужним для цього аналізу.

У дослідженні з оцінки альтеплази-тенектеплази для тромболізісу при інсульті (Alteplase-Tenecteplase Trial Evaluation for Stroke Thrombolysis, ATTEST) 104 пацієнти були рандомізовані для введення тенектеплази в дозі 0,25 мг/кг або альтеплази в дозі 0,9 мг/кг протягом 4,5 годин від появи симптомів інсульту.⁴⁸ Первинним критерієм ефективності був відсоток збереженої ділянки напівтіні через 24-48 годин, визначений як об'єм ділянки напівтіні, визначений перфузійною КТ, за мінусом об'єму інфаркту при простій (неконтрастній) КТ через 24-48 годин. Три чверті пацієнтів мали артеріальну оклюзію на КТ-ангіографії. Механічна тромбектомія не проводилася. Не було значущих відмінностей для первинного критерію ефективності або для вторинних критеріїв ефективності – 0-1 балів за шкалою mRS через 90 днів (ВШ 1,1, 95% ДІ: 0,3–3,5) або сВЧК.

У норвезькому дослідженні тенектеплази при інсульті (Norwegian Tenecteplase Stroke Trial, NOR-TEST) 1100 пацієнтів були рандомізовані для застосування тенектеплази в дозі 0,4 мг/кг або альтеплази в дозі 0,9 мг/кг протягом 4,5 годин від появи симптомів інсульту або пробудження з інсультом.⁴⁹ Дослідження мало на меті продемонструвати перевагу для тенектеплази, а первинним критерієм ефективності був відмінний результат через три місяці (0–1 балів за шкалою mRS). Включені пацієнти мали інсульт легкого ступеня (середня оцінка 4 за шкалою NIHSS), а у 18% пацієнтів був стан, який імітує інсульт. Не було різниці в частці пацієнтів з відмінним результатом (ВШ 1,08, 95% ДІ: 0,84-1,38, P = 0,52), а також не було значущої різниці в частоті сВЧК.

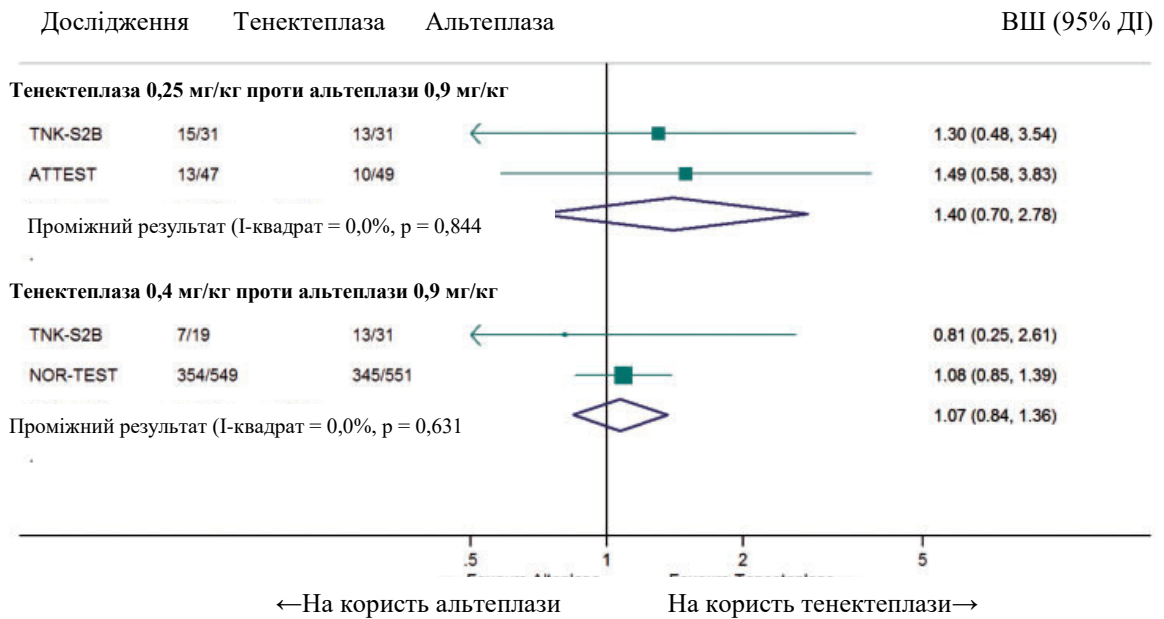


Рисунок 5. Зведені відношення шансів для відмінного результату (0-1 балів за шкалою mRS) у «невибраних» пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які отримували тенектеплазу (0,25 або 0,4 мг/кг) порівняно з альтеплазою (0,9 мг/кг).

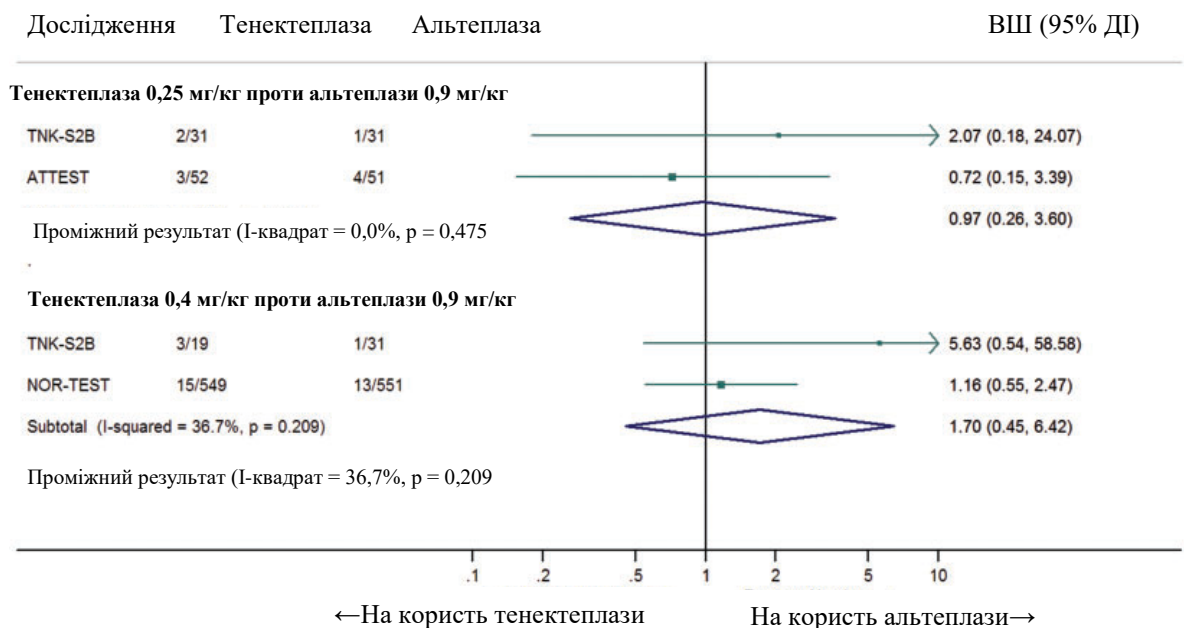


Рисунок 6. Зведені відношення шансів для сВЧК у «невибраних» пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які отримували тенектеплазу (0,25 або 0,4 мг/кг) порівняно з альтеплазою (0,9 мг/кг).

Ми провели метааналіз даних на рівні дослідження і не виявили значущої різниці між тенектеплазою та альтеплазою у частці пацієнтів із відмінними (Рисунок 5) або хорошими результатами через три місяці (дані не показані), незалежно від дози тенектеплази. Не було значущої різниці в частоті сВЧК (Рисунок 6). Опублікований метааналіз також виявив подібні функціональні результати у двох групах лікування.⁵²

Якість доказів було визнано низькою (див. Таблицю 4 для обґрунтування). Жодне з досліджень не було розроблено, щоб продемонструвати не меншу ефективність тенектеплази порівняно з альтеплазою.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, непридатних для тромбектомії, ми радимо надавати пріоритет внутрішньовенному тромболізу альтеплазою порівняно із внутрішньовенним тромболізом тенектеплазою. Щодо пацієнтів, придатних для механічної тромбектомії, див. пункт 5.2.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** ^{1?}

Таблиця 4. Профіль доказів GRADE для PICO 5.1.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	ВВТ альтеплазою	Відсутність ВВТ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
Тенектеплаза 0,25 мг/кг порівняно з альтеплазою 0,9 мг/кг («невибрані» пацієнти)												
0-1 балів за шкалою mRS через три місяці												
2	рандомізовані дослідження	серйозний ^a	не серйозна	серйозна ^b	не серйозна	відсутні	28/78 (35.9%)	23/80 (28.7%)	ВШ 1.40 (0.70–2.78)	на 73 більше на 1000 (на 67 менше – на 241 більше)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Смерть через три місяці												
2	рандомізовані дослідження	серйозний ^a	не серйозна	серйозна ^b	не серйозна	відсутні	15/78 (19.2%)	14/80 (17.5%)	ВШ 0.97 (0.45–2.09)	на 4 менше на 1000 (на 88 менше – на 132 більше)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА
сВЧК												
2	рандомізовані дослідження	серйозний ^a	не серйозна	серйозна ^c	не серйозна	відсутні	5/83 (6.0%)	5/82 (6.1%)	ВШ 1.12 (0.49–2.52)	на 7 більше на 1000 (на 30 менше – на 80 більше)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Тенектеплаза 0,40 мг/кг порівняно з альтеплазою 0,9 мг/кг («невибрані» пацієнти)												
0-1 балів за шкалою mRS через три місяці												
2	рандомізовані дослідження	дуже серйозний ^{a,d}	не серйозна	не серйозна	не серйозна	відсутні	361/568 (63.6%)	358/582 (61.5%)	ВШ 1.07 (0.84–1.36)	на 16 більше на 1000 (на 42 менше – на 70 більше)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Смерть через три місяці												
2	рандомізовані дослідження	серйозний ^b	не серйозна	не серйозна	не серйозна	відсутні	32/568 (5.6%)	34/582 (5.8%)	ВШ 1.03 (0.62–1.72)	на 2 більше на 1000 (на 21 менше – на 38 більше)	ПОМІРНА	КРИТИЧНА
сВЧК												
2	рандомізовані дослідження	серйозний ^d	не серйозна	не серйозна	серйозна ^c	відсутні	18/568 (3.2%)	14/582 (2.4%)	ВШ 1.70 (0.45–6.42)	на 16 більше на 1000 (на 13 менше – на 113 більше)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА

^a Випробування TNK-S2B було припинено передчасно - на фазі визначення дози - через повільний набір пацієнтів. Наступний етап досліджував би перевагу тенектеплази над альтеплазою 0,9 мг/кг.

^b Відмінності в популяціях.

^c У ході досліджень використовувались різні визначення сВЧК.

^d У дослідженні NOR-TEST 18% включених пацієнтів мали стан, який імітує інсульт, і були розподілені аналогічно між групами тенектеплази та альтеплази.

^e Клінічна рекомендація (тенектеплаза або альтеплаза) помітно відрізнятиметься, якщо верхня та нижня межі 95% ДІ ВШ представляють істину.

Додаткова інформація. Метааналіз 5 рандомізованих досліджень (TNK-S2B, тенектеплаза порівняно з альтеплазою для лікування для гострого ішемічного інсульту [Tenecteplase versus Alteplase for Acute Ischemic Stroke, TAAIS], ATTEST, NOR-TEST, тенектеплаза порівняно з альтеплазою для ендovasкулярної терапії ішемічного інсульту [Tenecteplase versus Alteplase before Endovascular Therapy for Ischemic Stroke, EXTEND-IA TNK]) припустив, що існує достатньо доказів, щоб зробити висновок, що тенектеплаза не поступається альтеплазі при гострому ішемічному інсульті (різниця ризику для оцінки 0–1 за шкалою mRS: 4%, 95% ДІ: від -1% до 8%).⁵³ Однак цей результат був здебільшого зумовлений включенням у метааналіз досліджень EXTEND-IA TNK та TAAIS, які включали лише пацієнтів з оклюзією великих судин, на відміну від інших досліджень. Крім того, висока частка станів, які імітують інсульт, у дослідженні NOR-TEST могла б спричинити упереджені результати у бік не меншої ефективності. Слід зазначити, що межа не меншої ефективності була обрана на основі даних РКД, що порівнювали дві дози альтеплази (0,9 мг/кг проти 0,6 мг/кг).⁵⁴

Тривають дослідження тенектеплази для лікування гострого ішемічного інсульту (ATTEST-2 [NCT02814409], дослідження з оцінки тенектеплази порівняно з альтеплазою для тромболізу при інсульті (Tenecteplase versus Alteplase for Stroke Thrombolysis Evaluation, TASTE; ASTRN12613000243718), рандомізоване контрольоване дослідження TNK-tPA проти стандартного лікування ішемічного інсульту легкого ступеня з доведеною оклюзією (A Randomized Controlled Trial of TNK-tPA Versus Standard of Care for Minor Ischemic Stroke With Proven Occlusion, TEMPO-2; NCT02398656). Ми заохочуємо включення пацієнтів для участі в дослідженнях, що тривають.

PICO 5.2: Чи призводить внутрішньовенний тромболізис тенектеплазою до кращого функціонального результату, ніж внутрішньовенний тромболізис альтеплазою, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та оклюзією великої судини, які є кандидатами на механічну тромбектомію та для яких розглядається можливість внутрішньовенного тромболізу до проведення тромбектомії?

Аналіз наявних доказів. У дослідженні TAAIS 75 пацієнтів були рандомізовані для введення тенектеплази в дозі 0,1 мг/кг або 0,25 мг/кг або альтеплази в дозі 0,9 мг/кг протягом 6 годин від появи симптомів інсульту.⁵⁰ Відбір пацієнтів був заснований на визначенні оклюзії передньої, середньої або задньої мозкової артерії на КТ-ангіографії та об'єму гіперперфузії на КТ, який був щонайменше на 20 мл більшим та щонайменше на 20% більшим, ніж ядро інфаркту при перфузійній КТ. Механічна тромбектомія не проводилася. Двома сукупними первинними критеріями ефективності були відсоток перфузійного ураження, яке було реперфузовано через 24 години після лікування (оцінювали за допомогою перфузійної МРТ), і зміна початкового балу за шкалою NIHSS за 24 години. Тенектеплаза перевершувала альтеплазу за обома сукупними первинними критеріями ефективності. Через три місяці хороший результат (0–2 балів за шкалою mRS) спостерігався у 72% пацієнтів у об'єднаних групах тенектеплази проти 44% у групі альтеплази ($P = 0,02$). Частота симптоматичного внутрішньомозкового крововиливу суттєво не відрізнялася між групами. При аналізі рівня дози тенектеплази в дозі 0,25 мг/кг була пов'язана з клінічним поліпшенням протягом перших 24 годин та незначним збільшенням частки пацієнтів з хорошим результатом через три місяці ($P = 0,11$). Частота сВЧК була однаковою у двох групах тенектеплази (4%).

У дослідженні EXTEND-IA TNK порівнювали тенектеплазу в дозі 0,25 мг/кг з альтеплазою в дозі 0,9 мг/кг протягом 4,5 годин від появи симптомів у 202 пацієнтів з

оклюзією великих судин (внутрішня сонна артерія, перший та другий сегменти середньої мозкової артерії або базиллярної артерії), які були кандидатами на механічну тромбектомію.⁵¹ Дослідження було розроблено, щоб продемонструвати не меншу ефективність, але після випробування на не меншу ефективність було проведено випробування переваги, як було визначено заздалегідь. Первинним критерієм ефективності була реперфузія, що перевищувала 50% ураженої ішемічної ділянки, або відсутність тромбу, який можна витягнути, на момент первинної ангіографічної оцінки, і такий результат був виявлений у 22% пацієнтів, які отримували тенектеплазу, проти 10% тих, хто отримував альтеплазу (р для не меншої ефективності = 0,002; р для переваги = 0,03). Тенектеплаза була гранично пов'язаною з кращим 90-денним функціональним результатом, ніж альтеплаза (зВШ 1,7, 95% ДІ: 1,0–2,8, P = 0,04 - скориговано з урахуванням віку та початкового балу за шкалою NIHSS). Не було значущих відмінностей у пропорціях пацієнтів з хорошим (P = 0,06), відмінним результатом (P = 0,23) або раннім неврологічним поліпшенням (P = 0,70). Симптоматичні внутрішньомозкові крововиливи мали місце у 1% пацієнтів у кожній групі.

Метааналіз пацієнтів з оклюзією великої судини в дослідженнях EXTEND-IA TNK та TAAIS показав, що тенектеплаза була пов'язана з більшою ймовірністю повної реканалізації (ВШ 2,01, 95% ДІ: 1,04–3,87, P = 0,04).⁵² Крім того, Bivard et al. провели зведений аналіз підгруп пацієнтів у дослідженнях TAAIS та ATTEST, припустивши, що тенектеплаза порівняно з альтеплазою була пов'язана з вищими показниками повної реканалізації через 24 години (71% проти 43%; p < 0,001) та більш високими показниками відмінного результату через три місяці (оцінки 0–1 за шкалою mRS; ВШ 4,82, 95% ДІ: 1,02–7,84, P = 0,05) у 69 пацієнтів з початковою оклюзією внутрішньочерепної судини [0–1 ступенів за шкалою оцінки тромболізу при інфаркті головного мозку (TICI)].⁵⁵ Це дослідження також припустило, що статус оклюзії судини (повна проти часткової або відсутність оклюзії) був модифікатором ефекту тенектеплази - порівняно з альтеплазою - щодо функціонального результату через три місяці (P для взаємодії = 0,01). Деякі з включених пацієнтів мали дистальну оклюзію судини, й тому наразі не підлягають механічній тромбектомії.¹⁴

Ми провели метааналіз на рівні дослідження EXTEND-IA TNK та підгрупи пацієнтів із повною оклюзією судини у зведеному аналізі, проведеному Bivard et al. (Рисунок 7).⁵⁵ Зведене ВШ для відмінного результату та кращого функціонального результату становило 2,42 (95% ДІ: 0,73–8,04) та 2,09 (1,16–3,76) відповідно.

EXTEND-IA TNK 2 - рандомізоване дослідження, в якому порівнювали дві різні дози внутрішньовенної тенектеплази (0,25 мг/кг та 0,4 мг/кг) протягом 4,5 годин від появи симптомів інсульту у 300 пацієнтів, яким згодом виконали механічну тромбектомію.⁵⁶ Частка пацієнтів із понад 50% реперфузією раніше оклюдованого судинного басейну (eTICI \geq 2b50,57 первинний критерій оцінки) до тромбектомії становила 19% в обох групах. Не було різниці між групами лікування щодо функціонального результату через три місяці (скориговане загальне ВШ для кращого функціонального результату 0,96, 95% ДІ: 0,74–1,24, P = 0,73) та показників смертності. Частота сВЧК згідно з визначенням SITS-MOST була незначно вищою в групі 0,4 мг/кг: 4,7% проти 1,3%, ВР 3,50 (95% ДІ: 0,74–16,62, P = 0,12).

Наша рекомендація базується на одному невеликому РКД, з неклінічним первинним критерієм ефективності та апостеріорним зведеним підгруповим аналізом 2 інших невеликих РКД (Рисунок 7). Якість доказів оцінюється як низька (для обґрунтування див. Таблицю 5).

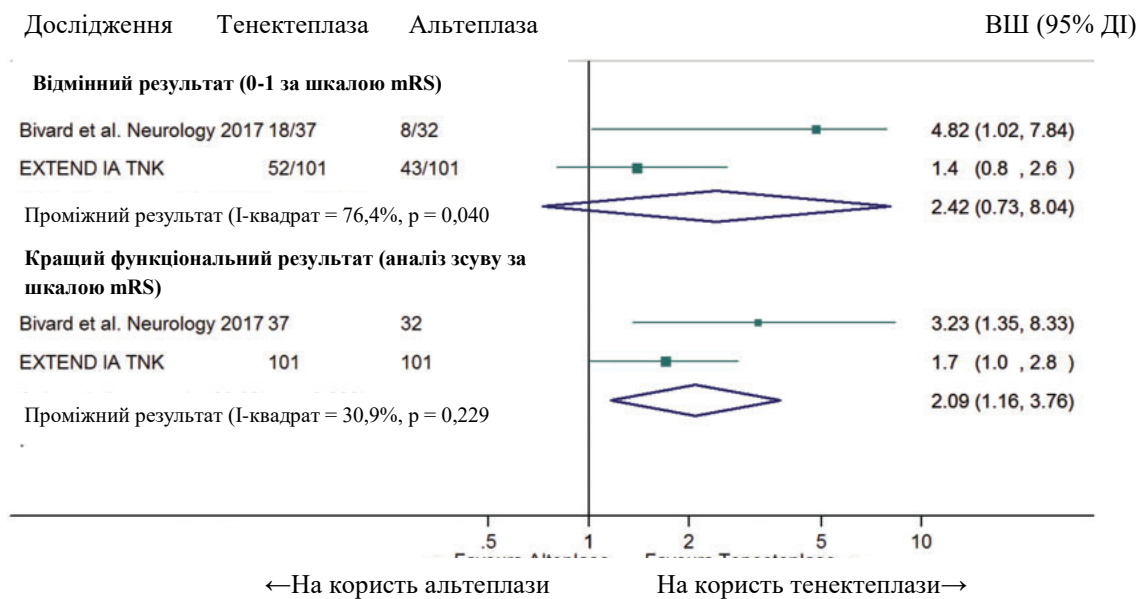


Рисунок 6. Зведені відношення шансів для відмінного результату (0-1 балів за шкалою mRS) та кращого функціонального результату (загальні ВШ у всьому діапазоні mRS) у пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які мали задокументовану оклюзію судини та були рандомізовані для проведення ВВТ тенектеплазою в дозі 0,25 мг/кг порівняно з альтеплазою в дозі 0,9 мг/кг.

Дослідження Bivard et al.⁵⁵ – це зведений аналіз підгруп пацієнтів рандомізованих досліджень ТААІС⁵⁰ та АТТЕСТ⁴⁸. ВШ з дослідження EXTEND IA TNK⁵¹ були скориговані за віком і початковим балом за шкалою NIHSS.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та оклюзією великої судини, які є кандидатами на механічну тромбектомію та для яких розглядається можливість внутрішньовенного тромболізу до проведення тромбектомії, ми радимо надавати пріоритет внутрішньовенному тромболізу тенектеплазою в дозі 0,25 мг/кг порівняно із внутрішньовенним тромболізом альтеплазою в дозі 0,9 мг/кг.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** ↑?

Додаткова інформація. Тенектеплаза у пацієнтів з інсультом в період від 4,5 до 24 годин (Tenecteplase in Stroke Patients Between 4.5 and 24 h, TIMELESS; NCT03785678) - це триваюче дослідження тенектеплази порівняно з плацебо у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом з оклюзією великої судини, госпіталізованих протягом пізніх часових інтервалах.

Таблиця 5. Профіль доказів GRADE для PICO 5.2.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	ВВТ альтеплазою	Відсутність ВВТ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
0-1 балів за шкалою mRS через три місяці												
3	рандомізовані дослідження	не серйозний	серйозна ^a	серйозна ^b	не серйозна	відсутні	52/101 (51.5%)	43/101 (42.6%)	ВШ 2.42 (0.73–8.04)	на 216 більше на 1000 (на 75 менше – на 431 більше)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Покращення оцінки за шкалою mRS через три місяці (аналіз зсуву)												
3	рандомізовані дослідження	не серйозний	серйозна ^a	серйозна ^b	не серйозна	відсутні			зВШ 2.09 (1.16–3.76)	- на 1000 (від – до -)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Смерть через три місяці												
1	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	серйозна ^c	не серйозна	відсутні	10/101 (9.9%)	18/101 (17.8%)	ВШ 0.4 (0.2–1.1)	на 98 менше на 1000 (на 13 менше – на 14 більше)	ПОМІРНА	КРИТИЧНА
сВЧК												
1	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	не серйозна	дуже серйозна ^d	відсутні	1/101 (1.0%)	1/101 (1.0%)	ВШ 1.0 (0.1–16.2)	- на 1000 (від – до 0 менше)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА

Висновки щодо функціональних результатів засновані на аналізі Bivard et al.⁵⁵ (зведений аналіз досліджень TAAIS50 та ATTEST48) та дослідженні EXTEND IA TNK⁵¹ (Рисунок 7). Висновки щодо показників смертності та сВЧК базуються виключно на дослідженні EXTEND IA TNK.

^a У дослідженні EXTEND IA TNK тенектеплаза була лише суттєво пов'язана з кращими функціональними результатами при аналізі зсуву за шкалою mRS. Крім того, інші РКД у невідібраних пацієнтів не припускали переваги тенектеплази над альтерплазою.

^b Цей результат базується на вторинних критеріях ефективності дослідження EXTEND IA TNK та аналізі підгруп досліджень TAAIS та ATTEST. У цих останніх 2 дослідженнях у деяких пацієнтів спостерігалася дистальна оклюзія судини (M2, M3, ACA, PCA).

^c Первинним критерієм ефективності був рентгенологічний, а не клінічний.

^d Тільки одна подія в кожній групі лікування.

6. Альтернативні дози

РІСО 6.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізис низькою дозою альтеплази до не менш ефективного (не гіршого) функціонального результату порівняно зі стандартною дозою альтеплази у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?

Аналіз наявних доказів. Пошук літератури виявив одне РКД, яке порівнювало низьку дозу (0,6 мг/кг) альтеплази зі стандартною дозою (0,9 мг/кг) у 3310 пацієнтів, які отримували лікування методом ВВТ протягом 4,5 годин від появи симптомів інсульту, дослідження посиленого контролю над гіпертензією та тромболізісу при інсульті (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study, ENCHANTED).⁵⁴ Дослідження мало на меті продемонструвати не меншу ефективність нижчої дози. Близько двох третин пацієнтів були з Азії. Неприятливий функціональний результат (показники 2–6 за шкалою mRS) спостерігався у 53,2% у групі низької дози та 51,1% у групі стандартної дози, що не продемонструвало не меншої ефективності (ВШ 1,09, 95% ДІ: 0,95–1,25, P для не меншої ефективності = 0,51).⁵⁸ Частота сВЧК була нижчою у групі низької дози (1,0% проти 2,1%, P = 0,01). Показники смертності за три місяці суттєво не відрізнялися між групами (8,5% та 10,3% відповідно, P = 0,07). Аналізи заздалегідь визначених підгруп не виявили пацієнтів, які отримали користь від терапії низькими дозами,^{59–61} але пацієнти, які застосовували антиатромбоцитарні препарати до інсульту, мали незначно кращі функціональні результати після низьких доз альтеплази, ніж інші пацієнти (ВШ 0,84, 95 % ДІ: 0,62–1,12 проти ВШ 1,16, 95% ДІ: 0,99–1,36, p для взаємодії = 0,053). Цей взаємозв'язок був додатково послаблений в аналізі з урахуванням потенційних факторів, які спотворюють результати.^{62,63}

Докази цієї рекомендації обмежені одним дослідженням. Однак дослідження мало достатню потужність для вирішення свого наукового питання, і ми не могли визначити причину, яка призвела б до зниження якості доказів, щодо ризику упередженості, непослідовності, опосередкованості чи неточності. Тому якість доказів було оцінено як високу. Дослідження не продемонструвало не меншої ефективності низьких доз альтеплази, і тому рекомендація є сильною.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які підлягають внутрішньовенному тромболізісу, ми рекомендуємо надавати перевагу стандартній дозі альтеплази (0,9 мг/кг) порівняно з альтеплазою в низькій дозі.

Якість доказів: **Висока** ⊕⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↑↑

Додаткова інформація. Дослідження ENCHANTED не виявляли не меншої ефективності низьких доз альтеплази, незважаючи на той факт, що майже дві третини пацієнтів були вихідцями з Азії (в яких передбачався вищий ризик розвитку сВЧК). Також не було дисбалансу у початкових характеристиках, який міг би пояснити результати. Наприклад, відсоткові показники оклюзії великих артерій та успішної реканалізації були однаковими у двох групах.

Існують кілька більш давніх досліджень в азіатському реєстрі, які мають суперечливі результати щодо оптимальної дози альтеплази в азіатських популяціях пацієнтів.⁶⁴⁻⁷²

7. Варіанти супутньої терапії (наприклад, антитромбоцитарні препарати, ультразвук)
РІСО 7.1: Чи призводять антитромбоцитарні препарати на додачу до внутрішньовенного тромболізу до кращого функціонального результату порівняно тільки з ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?

Аналіз наявних доказів. Повторна оклюзія мозкової артерії виникає у 14%-34% пацієнтів, які досягли реканалізації після ВВТ альтеплазою, та пов'язана з клінічним погіршенням і несприятливим результатом.^{73,74} Було висловлено припущення, що застосування антитромбоцитарних препаратів (ацетилсаліцилова кислота (АСК), інгібітори глікопротеїну ІІb/ІІІа або інгібітори тромбіну) під час або після інфузії альтеплази можуть зменшити ризик повторної оклюзії та поліпшити функціональний результат.^{75,76}

Ефект внутрішньовенного введення АСК як супутньої терапії альтеплази перевіряли в дослідженні антитромбоцитарній терапії в поєднанні з тромболізисом Rt-РА при ішемічному інсульті (Antiplatelet therapy in combination with Rt-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke, ARTIS).⁷⁷ Загалом 642 пацієнтам, які отримували альтеплазу, було випадковим чином призначено внутрішньовенний АСК у дозі 300 мг протягом 90 хв болюсного введення альтеплази або відсутність додаткового лікування. Пероральну антитромбоцитарну терапію проводили через 24 години після лікування альтеплазою в обох групах. Дослідження було припинено достроково через підвищені показники сВЧК (оцінювалися в незамаскованому режимі) та відсутність доказів користі для групи АСК. ВШ для хорошого результату (0–2 балів за шкалою mRS через три місяці) при внутрішньовенному введенні АСК становив 0,91 (95% ДІ: 0,66–1,26, P = 0,58), а відносний ризик для сВЧК, визначеного як у третьому Європейському кооперативному дослідженні гострого інсульту (European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS-3),⁷⁸ становив 2,78 (95% ДІ: 1,01–7,63, P = 0,04). Слід зазначити, що подальша візуалізація у пацієнтів без неврологічних погіршень систематично не проводилася.

Ептіфібатид - це інгібітор глікопротеїну ІІb/ІІІа, який досліджується як супутній препарат до внутрішньовенного тромболізу. Одне рандомізоване контрольоване дослідження у 94 пацієнтів порівнювало низькі дози альтеплази (0,3 мг/кг та 0,45 мг/кг) у поєднанні з ептіфібатидом лише зі стандартною дозою альтеплази і не викликало серйозних занепокоєнь щодо безпеки (ВШ для будь-якого ВЧК при комбінованій терапії порівняно до самої альтеплази: 0,28, 95% ДІ: 0,06–1,23).⁷⁹ Інше дослідження рандомізувало 126 пацієнтів у співвідношенні 4:1 до групи застосування низьких доз альтеплази (0,6 мг/кг) плюс ептіфібатид або стандартної дози альтеплази окремо і виявило незначно нижчий ризик сВЧК у комбінованій групі (ВШ 0,15, 95% ДІ: 0,01–1,40, P = 0,053).⁸⁰ Про безпеку ептіфібатида як супутнього препарату до альтеплази в низьких або стандартних дозах також повідомлялося у спостережних дослідженнях.^{81, 82}

Ми не виявили жодного РКД інгібітора глікопротеїну ІІb/ІІІа тирофібану як супутнього препарату до альтеплази, але є дані спостережень, які вказують на те, що тирофібан може бути безпечним (відсутність сВЧК у 14 пацієнтів, які отримували тирофібан + стандартну дозу альтеплази), хоча невизначеність залишається.⁸³

Аргатробан є прямим інгібітором тромбіну, який застосовується як супутній препарат до альтеплази. Одне невелике спостережне дослідження у 65 пацієнтів показало, що при комбінованій терапії порівняно з альтеплазою показник сВЧК становив 4,6% у пацієнтів із проксимальною оклюзією мозкової артерії.⁸⁴ РКД у 90 пацієнтів, які отримували альтеплазу, рандомізували пацієнтів до груп, де не застосовували аргатробан, болюсно вводили аргатробан з подальшою інфузією низьких доз аргатробану або болюсно вводили аргатробан з подальшою інфузією аргатробану у стандартних дозах протягом 48 годин.⁸⁵ Жодної різниці

в показниках сВЧК у трьох групах не спостерігалось (10, 13 та 7% відповідно; ВР (низькі дози аргатробрану проти самої альтеплази: 1,27; 95% ДІ: 0,32–5,05; ВР (високі дози аргатробрану проти самої альтеплази: 0,60; 95% ДІ: 0,11–3,41), як і в частках пацієнтів з оцінками 0–1 за шкалою mRS через 90 днів (21, 30 та 32% відповідно; ВР (низькі дози аргатробрану проти самої альтеплази: 1,50; 95% ДІ: 0,64–3,49; ВР (високі дози аргатробрану проти самої альтеплази: 1,63; 95% ДІ: 0,72–3,72). Однак при інтерпретації цих висновків слід враховувати невелику вибірку цього дослідження.

Рекомендація базується на дослідженні ARTIS та дуже невеликих рандомізованих дослідженнях, які оцінюють безпеку, а не ефективність. Тому якість доказів оцінюється як низька.

Коментар робочої групи: в Україні станом на 01.11.2021 препарати тирофібан, аргатробан не зареєстровані.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин ми не рекомендуємо застосування антитромбоцитарних препаратів протягом 24 годин після внутрішньовенного тромболізу порівняно з антитромбоцитарними препаратами в якості супутньої терапії до внутрішньовенного тромболізу альтеплазою.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↓↓

Додаткова інформація. Вплив ептифібатиду та аргатробану як супутніх препаратів до альтеплази будуть додатково вивчені в ході триваючого етапу дослідження оптимізації тромболізу при інсульті в багатьох групах (Multi-arm ptimization of Stroke Thrombolysis, MOST) (NCT03735979). У цьому дослідженні 1200 пацієнтів, які отримували стандартну дозу альтеплази протягом трьох годин після початку інсульту, будуть рандомізовані для внутрішньовенного введення аргатробану, ептифібатиду або плацебо, а основною змінною ефекту є функціональний результат через 90 днів. Пацієнти можуть також отримувати механічну тромбектомію за протоколом звичайного лікування.

RICO 7.2: Чи призводить використання додаткового ультразвуку при ВВТ до кращого функціонального результату порівняно тільки з ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?

Аналіз наявних доказів. Ультразвукове обладнання доставляє механічні хвилі тиску до тромбу, піддаючи більшу поверхню тромбу впливу циркулюючої альтеплази, що може посилити фібринолітичну активність.^{86,87} Крім того, внутрішньовенні газоподібні мікросфери вводять разом з ультразвуком як альтернативу фібринолітичним препаратам для реканалізації окремих периферичних тромботичних артеріальних оклюзій або гострих тромбозів артеріовенозного трансплантата.^{86,87} Невеликі РКД високочастотного ультразвуку в поєднанні з тромболітичним лікуванням (іноді це називають «сонотромболізисом») продемонстрували багатообіцяючі результати у пацієнтів, які не отримували механічної тромбектомії.^{88,89} Комбіноване дослідження транскраніального ультразвуку «Комбінований лізис тромбу при ішемії головного мозку за допомогою транскраніального ультразвуку та системного t-PA» (Combined Lysis of Thrombus in Brain Ischemia Using Transcranial Ultrasound and Systemic t-PA, CLOTBUST) та метааналіз інших подібних досліджень показали, що ультразвук може

принаймні подвоїти шанс ранньої реканалізації.⁹⁰⁻⁹² У дослідженні CLOTBUST у 126 пацієнтів сонотромболізіс також був пов'язаний з більшою ймовірністю відмінного результату (вторинний критерій ефективності, 0–1 балів за шкалою mRS через три місяці) у підгрупі пацієнтів із попередньою оцінкою ≥ 10 балів за шкалою NIHSS.⁹³

Ці висновки не були відтворені у двох більших РКД. Норвезьке дослідження сонотромболізісу при гострому інсульті (Norwegian Sonothrombolysis in Acute Stroke Study, NOR-SASS) рандомізувало 183 пацієнтів з ознаками або без ознак проксимальної оклюзії мозкової артерії та без нижчого граничного значення для початкового балу за шкалою NIHSS для проведення контрастного високочастотного сонотромболізісу або ВВТ тільки альтеплазою (з імітацією ультразвукового моніторингу).^{94,95} Первинними критеріями ефективності були неврологічні покращення через 24 години, визначені як оцінка 0 за шкалою NIHSS або зменшення на 4 бали порівняно з початковим балом за шкалою NIHSS, та відмінний функціональний результат. Дослідження було достроково припинено через брак фінансування. Швидкість неврологічного поліпшення через 24 години, відмінний результат через 90 днів та показники сВЧК були однаковими у двох групах. Лише 113 із 183 зареєстрованих пацієнтів (61%) отримали лікування згідно з протоколом дослідження в NOR-SASS.

У дослідження комбінованого лізису тромбу за допомогою ультразвуку та системного тканинного активатора плазміногену для екстреної ревазуляризації (Combined Lysis of Thrombus using Ultrasound and Systemic Tissue Plasminogen Activator for Emergent Revascularization, CLOTBUST-ER) було залучено 676 пацієнтів з оцінками 10 балів за шкалою NIHSS, які отримували ВВТ альтеплазою протягом 4,5 годин (3 години у Північній Америці) та були рандомізовані для використання додаткового ультразвуку при ВВТ або його імітації.^{96,97} Візуалізація судин не була обов'язковою, а механічна тромбектомія не проводилася. Первинним критерієм ефективності було покращення оцінки за шкалою mRS через 90 днів. Дослідження був достроково зупинено через недоцільність. Скориговане зВШ для кращого функціонального результату становило 1,05 (95% ДІ: 0,77–1,45, $P = 0,74$) для пацієнтів, які отримували лікування протягом трьох годин, і 1,06 (95% ДІ: 0,80–1,42, $P = 0,67$) для пацієнтів, які отримували лікування протягом 4,5 годин. Не було різниці у показниках смертності через три місяці (ВШ 1,19, 95% ДІ: 0,74-1,92, $P = 0,48$) або сВЧК (ВШ 1,39, 95% ДІ: 0,51–3,95, $P = 0,52$).

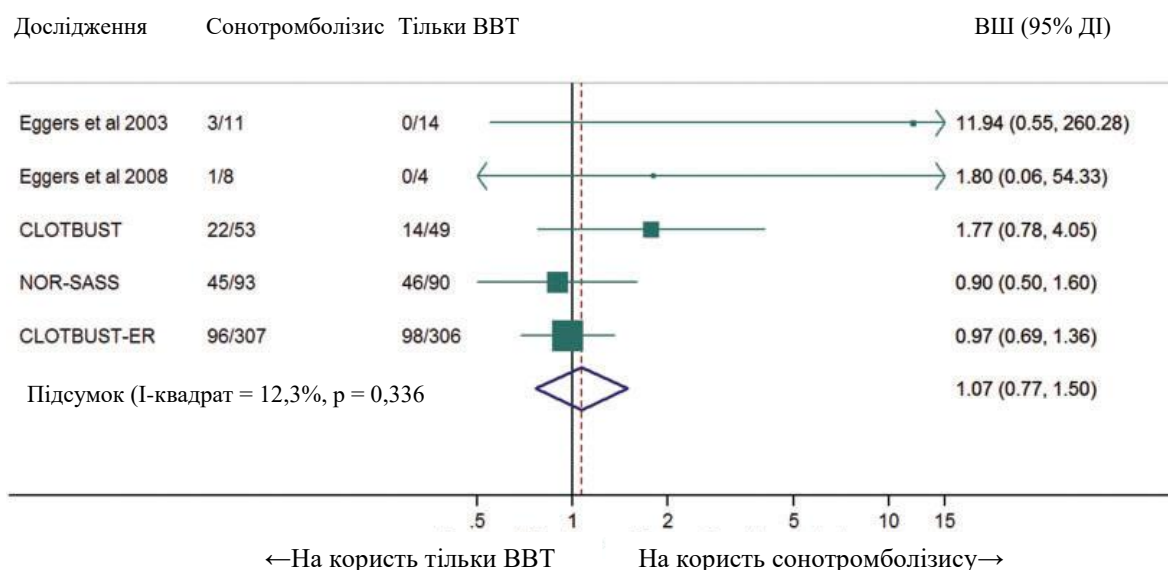


Рисунок 8. Зведене відношення шансів для відмінного результату (0-1 балів за шкалою mRS) у пацієнтів, рандомізованих для використання додаткового ультразвуку при ВВТ порівняно тільки з ВВТ.

Всі пацієнти отримували ВВТ альтеплазою.

Ми провели метааналіз п'яти найбільших РКД^{88-90,95,97} і не виявили жодної користі з точки зору відмінного результату (0–1 балів за шкалою mRS через три місяці) за допомогою високочастотного ультразвуку в поєднанні з альтеплазою порівняно з альтеплазою (ВШ 1,07, 95% ДІ: 0,77-1,50, P = 0,68, I² = 12%, Рисунок 8).

Рекомендація базується на результатах метааналізу, включаючи два РКД фази 3 та три РКД фази 2. Якість доказів було визнано низькою (див. Таблицю 6 для обґрунтування).

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин ми не рекомендуємо використання додаткового ультразвуку у пацієнтів, які отримують внутрішньовенний тромболізис.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↓↓

8. Старечий вік, поліморбідність, стареча астения або попередня інвалідність

РІСО 8.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів віком старше 80 років із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?

Аналіз наявних доказів. Більшість досліджень ВВТ при ішемічному інсульті виключали пацієнтів, яким було понад 80 років або які мали поліморбідність / старечу астению або інвалідність до початку інсульту. Дослідження IST-3 включало пацієнтів віком від 80 років і дало істотну інформацію про цю групу пацієнтів.⁹ Інформацію про вплив альтеплази на пацієнтів літнього віку можна також знайти в метааналізі РКД або з даними окремих пацієнтів,^{8,26,98} або на рівні дослідження.⁶

У метааналізі даних окремих учасників дослідження, проведеному Emberson et al., ВШ для відмінного результату (0–1 балів за шкалою mRS) у пацієнтів віком >80 років, які отримували альтеплазу, становив 1,56 (95% ДІ: 1,17–2,08), порівняно з 1,25 (95% ДІ: 1,10–1,42) у пацієнтів віком ≤80 років, без доказів різниці в ефективності між групами (P для взаємодії = 0,53).²⁶ Також у зведеному аналізі не було доказів того, що пацієнти віком >80 років піддавалися будь-якому більшому ризику розвитку ВЧК, ніж пацієнти молодшого віку. Крім того, в дослідженні ENCHANTED вік не був пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку сВЧК.⁵⁹ Дослідження тромболізу у пацієнтів літнього віку з інсультом в Італії (Thrombolysis in Elderly Stroke Patients in Italy, TESPI), в якому досліджували ВВТ альтеплазою протягом трьох годин після появи симптомів інсульту у 191 пацієнта віком старше 80 років, було припинено достроково, оскільки дослідження IST-3 надало докази переваги лікування в цій віковій групі.⁹⁹ Дослідження було недостатньо потужним і продемонструвало незначний вплив на частку хорошого результату (0–2 балів за шкалою mRS: 29% проти 23%).

Рекомендація для пацієнтів старше 80 років базується на високоякісному метааналізі даних окремих пацієнтів.^{8,98}

Рекомендація

Для пацієнтів віком старше 80 років із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Висока** ⊕⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ††

Експертна консенсусна заява

Дев'ять із дев'яти членів групи вважають, що тільки вік не повинен бути обмежуючим фактором для ВВТ, навіть в інших ситуаціях, охоплених цими настановами (наприклад, інсульт при пробудженні, ішемічний інсульт тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів) з невідповідністю ядра/гіпоперфузії при КТ або МРТ; інсульт легкого ступеня з інвалідизуючими симптомами).

РІСО 8.2: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів, які мають поліморбідність, старечу астеною або попередню інвалідність, із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?

Аналіз наявних доказів. Пошук літератури не виявив жодних досліджень, спрямованих на пацієнтів із кількома супутніми захворюваннями / старечою астеною або інвалідністю до початку інсульту. Аналіз даних спостережень 3017 пацієнтів у дослідженні IST-3 використовував результати візуалізації головного мозку перед лікуванням альтеплазою для виявлення пацієнтів з уже існуючою «слабкістю мозку», такою як старі ураження, атрофія головного мозку або лейкоареоз. Ризик сВЧК був вищим у пацієнтів зі старим інфарктом (ВШ 1,72, 95% ДІ: 1,18–2,51), а ймовірність відмінного функціонального результату була нижчою (тяжкий лейкоареоз: ВШ 0,62, 95% ДІ: 0,50–0,78; тяжка атрофія головного мозку: ВШ 0,75, 95% ДІ: 0,57–0,99; старий інфаркт: ВШ 0,79, 95% ДІ: 0,64–0,96).¹⁰⁰ Однак жодні результати візуалізації, як окремо, так і в поєднанні, не змінили вплив альтеплази на функціональний результат або сВЧК.¹⁰⁰ Ниркова дисфункція, яка є ще одним маркером кількох супутніх захворювань, не супроводжувалася підвищеним ризиком сВЧК у дослідженні ENCHANTED,⁶⁰ але була пов'язана з підвищеним ризиком інших геморагічних ускладнень, смерті та несприятливого функціонального результату до та після врахування потенційних факторів, які спотворюють результати, в метааналізі спостережних досліджень.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ Нарешті, одне спостережне дослідження пацієнтів з неметастатичним раком виявило, що функціональний результат після ВВТ альтеплазою була порівнянним з цим же параметром в інших пацієнтів.¹⁰⁵ Ці дані свідчать про те, що рак не повинен бути абсолютним протипоказанням проти лікування тромболітичними препаратами, хоча обережність видається доречною.

Пацієнти з існуючою інвалідністю часто не отримують лікування альтеплазою.¹⁰⁶ Незважаючи на високі показники смертності, спостережні дослідження пацієнтів з існуючою інвалідністю показали, що ВВТ може запобігти подальшому погіршенню функціональних можливостей, і що лікування приносить тим більше користі, чим раніше його призначено.^{107,108} Спостережні дослідження не виявили доказів того, що інвалідність до початку інсульту пов'язана з підвищеним ризиком розвитку ВЧК після лікування тромболітичними препаратами.^{107,109,110}

Рекомендації для пацієнтів із поліморбідністю, старечою астеною або інвалідністю до інсульту базуються на невеликих спостережних дослідженнях, що відповідає дуже низькій якості доказів.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин із поліморбідністю, старечою астеною або інвалідністю до інсульту ми радимо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** †?

Таблиця 6. Профіль доказів GRADE для PICO 7.2.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	Використання додаткового ультразвуку при ВВТ альтеплазою	Тільки ВВТ альтеплазою	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
0-1 балів за шкалою mRS через три місяці												
5	рандомізовані дослідження	серйозний ^a	серйозна ^b	не серйозна ^c	не серйозна	відсутні	167/472 (35.4%)	158/463 (34.1%)	ВІП 1.07 (0.77–1.50)	на 15 більше на 1000 (на 56 менше – на 96 більше)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА

^a У дослідженні CLOTBUST 19% рандомізованих пацієнтів були непридатними для аналізу функціонального результату через три місяці, що було вторинним критерієм ефективності. Два дослідження Eggers et al. були дуже маленькими. Крім того, два дослідження фази III були припинені достроково.

^b Два невеликі дослідження однієї групи (Eggers et al., 2003, 2008) та одне більш масштабне дослідження (CLOTBUST) продемонстрували сильну користь сонотромболізу, тоді як два великі дослідження – не продемонстрували.

^c Деякі дослідження включали лише пацієнтів із доведеною артеріальною оклюзією (Eggers et al., CLOTBUST), тоді як інші дослідження цього не робили (NOR-SASS, CLOTBUST-ER).

Додаткова інформація. Слабкі рекомендації, наведені вище, означають, що рішення про лікування повинно прийматися в індивідуальному порядку і що воно повинно враховувати цінності та переваги пацієнта.

Одноцентрове спостережне дослідження показало, що результат у пацієнтів з когнітивними порушеннями без деменції, які отримують лікування методом ВВТ, суттєво не відрізняється від результатів у пацієнтів з нормальним когнітивним статусом.¹¹¹

9. Інсульт легкого ступеня та інсульт із швидким покращенням неврологічних симптомів
PICO 9.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин?

Аналіз наявних доказів. Приблизно половина всіх випадків ішемічного інсульту спочатку мають легкий ступінь (визначаються, як правило, як оцінка <5 за шкалою NIHSS), але приблизно у третини пацієнтів з інсультом легкого ступеня настає інвалідність або смерть через три місяці після початкової події.^{112,113} Emberson et al. провели метааналіз даних окремих учасників 9 РКД внутрішньовенної терапії альтеплазою проти плацебо або з відкритим контролем, який включав 666 пацієнтів (10%) із початковим балом 0–4 за шкалою NIHSS.⁸ Усі дослідження, включені до цього метааналізу, виключали пацієнтів з неінвалідизуючим неврологічним дефіцитом, крім дослідження IST-3.⁹ Метааналіз показав, що пропорційна користь альтеплази статистично не відрізняється у пацієнтів з інсультом легкого, середнього та важкого ступеня (P для взаємодії = 0,06). У пацієнтів з початковим балом 0–4 за шкалою NIHSS ВШ для відмінного результату (0–1 балів за шкалою mRS через три місяці) становило 1,48 (95% ДІ: 1,07–2,06). Ці дані підтверджують використання альтеплази у пацієнтів з інвалідизуючим інсультом легкого ступеня.

Одним з найважливіших питань є те, як у клінічній практиці слід визначати «інвалідизуючий інсульт легкого ступеня». Жодне стандартизоване визначення не використовувалося в ході досліджень, включених до цього метааналізу, який спирався на суб'єктивне судження кожного дослідника. З тих пір у дослідженні потенціалу Rt-PA при ішемічних інсультах із легкими симптомами (Potential of Rt-PA for Ischemic Strokes with Mild Symptoms, PRISMS) пропонується оперативне визначення інвалідизуючого дефіциту: «дефіцит, який, якщо його не змінити, заважав би пацієнту виконувати основні повсякденні дії (тобто миття, рухова активність, туалет, гігієна та харчування) або повернутися до роботи».¹¹⁴

Якість доказів рекомендації є помірною (див. Таблицю 7 для обґрунтування).

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Помірна** ⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ††

PICO 9.2: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин?

Аналіз наявних доказів. Пацієнти з незначним неврологічним дефіцитом (оцінка 0–5 за шкалою NIHSS), які, як вважалося, не мають чіткої інвалідності протягом трьох годин від появи симптомів інсульту, оцінювались у дослідженні PRISMS BBT з альтерплазою порівняно з АСК.¹¹⁴ Інвалідизуючий дефіцит визначався як «дефіцит, який, якщо його не змінити, заважав би пацієнту виконувати основні повсякденні дії (тобто миття, рухова активність, туалет, гігієна та харчування) або повернутися до роботи». Через повільний набір пацієнтів та недостатнє фінансування дослідження було припинено після включення 313 пацієнтів, тоді як розрахований обсяг вибірки становив 948. Скоригована різниця ризику для відмінного результату (0–1 балів за шкалою mRS через три місяці) з альтерплазою становила -1,1% (95% ДІ: від -9,4 до 7,3%), а зВШ для кращого функціонального результату становило 0,81 (95% ДІ: 0,5–1,2). Ризик сВЧК (визначений як будь-яке неврологічне погіршення протягом 36 годин, яке місцеві дослідники пояснюють ВЧК) був значно вищим у групі альтерплази (різниця ризику 3,3%, 95% ДІ: 0,8–7,4), і у групі альтерплази було більше пацієнтів із серйозними небажаними явищами (переважно внутрішньочерепні / внутрішньомозкові крововиливи) (різниця ризику 12,9%, 95% ДІ: 4,1–21,7%). Обмеженням цього дослідження була відсутність оцінки за шкалою mRS за три місяці у 10% зареєстрованих пацієнтів.

Оскільки дослідження IST-3 явно не виключало пацієнтів з неінвалідизуючим неврологічним дефіцитом, ми також використовували дані цього дослідження.⁹ Серед підгрупи пацієнтів з оцінкою 0–5 NIHSS в IST-3 скориговане ВШ для хорошого функціонального результату (оцінка 0–2 за Оксфордською шкалою обмежень, Oxford Handicap Scale) для альтерплази становило 0,85 (95% ДІ: 0,52–1,38).

Рекомендація базується на одному відносно невеликому РКД, яке було зупинено достроково, та на одному дослідженні, яке явно не виключало пацієнтів з неінвалідизуючим ішемічним інсультом. Тому якість доказів оцінюється як помірна.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин ми не радимо внутрішньовенний тромболізис альтерплазою. Щодо пацієнтів з інсультом легкого ступеня та оклюзією великої судини перегляньте розділ нижче (PICO 9.3).

Якість доказів: **Помірна** ⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** ↓?

Додаткова інформація. Перелік прикладів неінвалідизуючих симптомів був наданий кожному центру, що брав участь у дослідженні PRISMS, та наведений в опублікованому протоколі:¹¹⁵ ізольована легка афазія (пацієнт все ще здатний зрозуміло спілкуватися), ізольоване обвисання обличчя, легка кортикальна дисфункція руки (особливо не домінантної: оцінка = 0 за шкалою NIHSS), легка гемомоторна недостатність, гемісенсорна недостатність, легка гемісенсомоторна недостатність та легка геміатаксія (пацієнт все ще може пересуватися). Важливо відзначити, що двома найпоширенішими видами неврологічного дефіциту у пацієнтів, зарахованих до дослідження PRISMS, були легкі втрати чутливості (46%) та параліч обличчя (39%).

Таблиця 7. Профіль доказів GRADE для PICO 9.1.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	ВВТ альтеплазою	Відсутність ВВТ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
0-1 балів за шкалою mRS через три місяці												
9	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	серйозна ^a	не серйозна	відсутні	237/345 (68.7%)	189/321 (58.9%)	ВШ 1.48 (1.07–2.06)	на 91 більше на 1000 (на 16 – 158 більше)	ПОМІРНА	КРИТИЧНА
Летальний ВЧК протягом семи днів												
9	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	серйозна ^a	дуже серйозна ^b	сильний взаємозв'язок	3/345 (0.9%)	0/321 (0.0%)	ВШ 3.90 (1.46–10.44)	на 9 більше на 1000 (на 4 – 25 більше)	НИЗЬКА	

Примітка. Всі результати засновані на метааналізі даних окремих пацієнтів, проведеному Emberson et al.

^a Цей результат заснований на аналізі підгруп пацієнтів, включених до РКД з різними критеріями включення. Не було чіткого визначення інвалідизуючого інсульту у пацієнтів з оцінкою 0-4 за шкалою NIHSS.

^b Кількість подій була надзвичайно низькою.

РІСО 9.3: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин з доведеною оклюзією великої судини?

Аналіз наявних доказів. Пацієнти з оклюзією великої судини мають вищий ризик прогресування інсульту та несприятливий прогноз порівняно з іншими пацієнтами.¹¹⁶ Пошук літератури не виявив РКД ВВТ альтеплазою у пацієнтів з оцінками 0–5 за шкалою NIHSS з неінвалідизуючим неврологічним дефіцитом та з доведеною оклюзією великої внутрішньочерепної артерії. TEMPO-1 являло собою серію випадків із 50 пацієнтів з оцінками 0–5 за шкалою NIHSS (інвалідизуючі або неінвалідизуючі симптоми), яким вводили тенектеплазу в дозі 0,1 або 0,25 мг/кг при гострому ішемічному інсульті через будь-яку доведену та релевантну оклюзію внутрішньочерепної судини.¹¹⁷ Дослідження TEMPO-2 (NCT02398656) - це поточне РКД, яке порівнює тенектеплазу із стандартним лікуванням у подібній популяції.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин з доведеною оклюзією великої судини існує недостатньо доказів для надання доказової рекомендації. Див. Експертну консенсусну заяву нижче.

Якість доказів: Дуже низька ⊕

Рівень рекомендації: -

Додаткова інформація. Рекомендації щодо ведення пацієнтів з оклюзією великих артерій також містяться в Європейських Настановах щодо механічної тромбектомії.¹⁴ Тривають дослідження для перевірки ефективності тромбектомії у пацієнтів з оклюзією великих артерій та оцінкою 0–5 балів за шкалою NIHSS (In Extremis/Minor Stroke Therapy Evaluation [MOSTE; NCT 03796468], Ендovasкулярна терапія ішемічних інсультів з низькою оцінкою за шкалою NIHSS [Endovascular Therapy for low NIHSS Ischemic Strokes, ENDOLOW; NCT 04167527]). Крім того, два недавніх багатоцентрових спостережних дослідження вказують на потенційний сприятливий ефект ВВТ¹¹⁸ та бріджинг-терапії¹¹⁹ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом легкого ступеня (оцінка <6 балів за шкалою NIHSS) та оклюзією великої судини.

Експертна консенсусна заява

Для пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин з доведеною оклюзією великої судини 6 із 8 членів групи радять внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.

Один член групи (WW) не проголосував та не прокоментував цю главу, оскільки він був задіяний у комітеті з моніторингу даних дослідження, що стосується цієї теми (TEMPO-2).

РІСО 9.4: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та із швидким покращенням неврологічних симптомів?

Аналіз наявних доказів. Ми не знайшли жодних доказів, які безпосередньо стосуються цього питання. Пошук літератури не виявив жодного РКД ВВТ у пацієнтів із швидким покращенням симптомів, хоча дослідження PRISMS включало близько 5% таких

пацієнтів.¹¹⁴ Одне велике спостережне дослідження за участю 29200 пацієнтів з легкими симптомами або швидким їх покращенням, які не отримували ВВТ, показало, що несприятливі наслідки були поширеними (28,3% пацієнтів не були виписані додому, а 28,5% не могли пересуватися без допомоги при виписці з лікарні) й тісно пов'язаними з початковим показником за шкалою NIHSS.¹²⁰

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та швидким покращенням неврологічних симптомів, який все ж є інвалідизуючим, існує недостатньо доказів для надання доказової рекомендації. Див. Експертну консенсусну заяву нижче.

Якість доказів: Дуже низька ⊕

Рівень рекомендації: -

Додаткова інформація. Швидке покращення симптомів інсульту було протипоказанням у дослідженні NINDS.¹⁷ Початковий намір полягав у тому, щоб уникнути включення пацієнтів із транзиторною ішемічною атакою (ТІА), які повністю одужують без лікування.¹²¹ Робоча група дослідників з базового дослідження NINDS, яка переглянула цей критерій виключення, дійшла висновку, що пацієнти з будь-яким ступенем покращення, але зі стійким неврологічним дефіцитом, який потенційно може призвести до інвалідності, повинні отримувати лікування альтеплазою.¹²¹ Щоб сформулювати цей висновок, автори провели структуровані опитування перших дослідників у клінічному дослідженні NINDS.

Експертна консенсусна заява

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та швидким покращенням неврологічних симптомів, який все ж є інвалідизуючим, 8 із 9 членів групи радять внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Група погодилася, що рішення про лікування повинно ґрунтуватися на клінічному стані під час госпіталізації та що очікування на зникнення симптомів не є виправданим.

10. Інсульт тяжкого ступеня

PICO 10.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тяжкого ступеня тривалістю <4,5 годин?

Аналіз наявних доказів. Інсульт тяжкого ступеня можна визначити клінічно (наприклад, оцінка >25 за шкалою NIHSS), або за допомогою КТ або інших методів візуалізації головного мозку до проведення ВВТ, наприклад, видимий інфаркт у більш ніж 1/3 басейну середньої мозкової артерії або <7 балів за Альбертською шкалою ранньої оцінки інсульту на КТ (Alberta Stroke Early CT Score , ASPECTS).¹²²

Клінічно тяжкий інсульт. Метааналіз на рівні дослідження класифікував РКД, які зараховували пацієнтів із «більш тяжким інсультом», як дослідження з летальністю $\geq 20\%$ у контрольній групі.⁶ Не було доказів неоднорідності впливу ВВТ альтеплазою на смертність або інвалідність між випробуваннями з різним рівнем середньої тяжкості інсульту, але в цьому дослідженні не використовували граничне значення балу 25 за шкалою NIHSS для визначення тяжкого інсульту.

У метааналізі даних окремих учасників дослідження, проведеному Emberson et al.,⁸ не було чітких доказів неоднорідності впливу альтеплази на відмінний результат (0–1 балів за шкалою mRS) між групами пацієнтів з різними початковими показниками за шкалою NIHSS після контролю за віком та часом лікування (p для взаємодії = 0,06). У 622 учасників з найвищим рівнем тяжкості інсульту (≥ 22 бали за шкалою NIHSS) альтеплаза покращила шанси на відмінний результат (ВШ 3,25, 95% ДІ: 1,42–7,47; Таблиця 8).⁸ Щодо кращого функціонального результату відсутні докази взаємодії (P для взаємодії = 0,72) між вищим показником за шкалою NIHSS та меншою користю від альтеплази.²⁶

У дослідженні IST-3, де спеціально повідомляється про підгрупу пацієнтів з оцінкою ≥ 25 за шкалою NIHSS, були дані про взаємодію ($P = 0,003$) між тяжкістю інсульту та впливом альтеплази на хороший результат (0–2 балів за шкалою mRS), з більшою відносною користю у пацієнтів з більш тяжким інсультом. У невеликій підгрупі із 146 пацієнтів з найважчими інсультами (≥ 25 балів за шкалою NIHSS) пацієнти, які отримували альтеплазу, мали незначну ймовірність досягнення хороших результатів порівняно з пацієнтами контрольної групи (ВШ 7,43, 95% ДІ: 0,43–129,0).⁹

Метааналіз даних окремих учасників показав, що абсолютний ризик летального ВЧК внаслідок ВВТ альтеплазою був найвищим у учасників з найвищим ступенем тяжкості інсульту (≥ 22 бали за шкалою NIHSS, 6,8% проти 0,6%; Таблиця 8),⁸ хоча шанси летальних показників ВЧК при застосуванні альтеплази були подібними у пацієнтів з високим або низьким ступенем тяжкості інсульту. В цілому ці дослідження не дають доказів того, що пацієнти з найвищим рівнем тяжкості інсульту мають меншу пропорційну користь від альтеплази.

Значні ішемічні зміни при початковій візуалізації. Дослідження також використовували візуалізацію головного мозку для визначення інсульту тяжкого ступеня. Кохранівський огляд не продемонстрував жодної важливої статистичної різниці між впливом альтеплази на тих, хто має більш значущі, та на тих, хто має менш значущі ішемічні зміни на початковій КТ.⁶ Ми не виявили жодного метааналізу даних учасників щодо початкових результатів візуалізації головного мозку у пацієнтів у великих дослідженнях альтеплази. Хоча наявність більшого ступеня низького загасання на КТ головного мозку асоціюється з набагато гіршим результатом після ішемічного інсульту,^{123,124} не існує доказів того, що пацієнти з більшим ураженням або з більшим ослабленням тканин отримують меншу користь від альтеплази в аналізах 3 окремих досліджень, після коригування відносно часу до рандомізації.^{100,125,126} Немає жодного дослідження, яке б конкретно розглядало це питання, і значна ішемія на початку була критерієм виключення у великих дослідженнях ВВТ.

Ми провели метааналіз на рівні дослідження із включенням 3 досліджень, в яких було дозволено включення пацієнтів, незважаючи на ранню ішемічну зміну більше 1/3 басейну середньої мозкової артерії (IST-3, NINDS та ECASS-1).^{100,125,127} Нескориговане зведене ВШ для «сприятливого» результату (0–1 балів за шкалою mRS через три місяці у NINDS та ECASS-1, оцінка 0–2 за Оксфордською шкалою обмежень через шість місяців) становило 1,65 (0,38–7,20) та 1,55 (1,05–2,28) у пацієнтів з ранньою ішемічною зміною більше 1/3 басейну середньої мозкової артерії та без такої зміни (Рисунок 9). Ми не виявили жодних доказів того, що наявність ранньої ішемічної зміни більше 1/3 басейну середньої мозкової артерії суттєво змінює вплив ВВТ на сприятливий результат (P для взаємодії = 0,67). Однак ми спостерігали значний вплив наявності ранніх ішемічних змін на початковій КТ на взаємозв'язок ВВТ із смертністю через три місяці (P для взаємодії = 0,005). Пацієнти, які отримували альтеплазу,

мали вищі шанси на смерть через три місяці порівняно з пацієнтами, які не отримували вВТ (ВШ 3,90, 95% ДІ: 1,42–10,68; Рисунок 10).

Таблиця 8. Профіль доказів GRADE для PICO 10.1 – Клінічно тяжкий інсульт.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	ВВТ альтеплазою	Відсутність ВВТ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
0-1 балів за шкалою mRS через три місяці												
9	рандомізовані дослідження	серйозний ^a	не серйозна	серйозна ^a	серйозна ^b	сильний взаємозв'язок	22/309 (7.1%)	8/313 (2.6%)	ВШ 3.25 (1.42–7.47)	на 53 більше на 1000 (на 10 – 138 більше)	ПОМІРНА	КРИТИЧНА
Летальний ВЧК протягом семи днів												
9	рандомізовані дослідження	серйозний ^a	не серйозна	серйозна ^b	серйозна ^c	сильний взаємозв'язок	21/309 (6.8%)	2/313 (0.6%)	ВШ 10.94 (2.54–47.15)	на 59 більше на 1000 (на 10 – 265 більше)	ПОМІРНА	КРИТИЧНА

Примітка. Всі результати засновані на метааналізі даних окремих учасників, проведеному Emberson et al.⁸

^a Хоча 9 РКД, включених до метааналізу даних окремих пацієнтів, включали пацієнтів з оцінкою ≥ 22 бали за шкалою NIHSS, у багатьох дослідженнях були виключені пацієнти з клінічно тяжким інсультом (наприклад, оцінка > 25 балів за шкалою NIHSS у дослідженні ECASS-3) або радіологічно тяжким інсультом (наприклад, згасання $> 1/3$ СМА в дослідженнях ECASS-2 та ATLANTIS B). Отже, ймовірна упередженість відбору: пацієнти з клінічно тяжким інсультом у цих дослідженнях не були випадково рандомізовані.

^b Цей результат заснований на метааналізі подій даних окремих пацієнтів підгруп 9 досліджень і був обмежений пацієнтами з оцінкою ≥ 22 бали за шкалою NIHSS. Невідомо, чи стосуватимуться ці результати також пацієнтів із дуже тяжким інсультом (наприклад, > 25 балів за шкалою NIHSS або кома).

^c Довірчий інтервал дуже широкий.

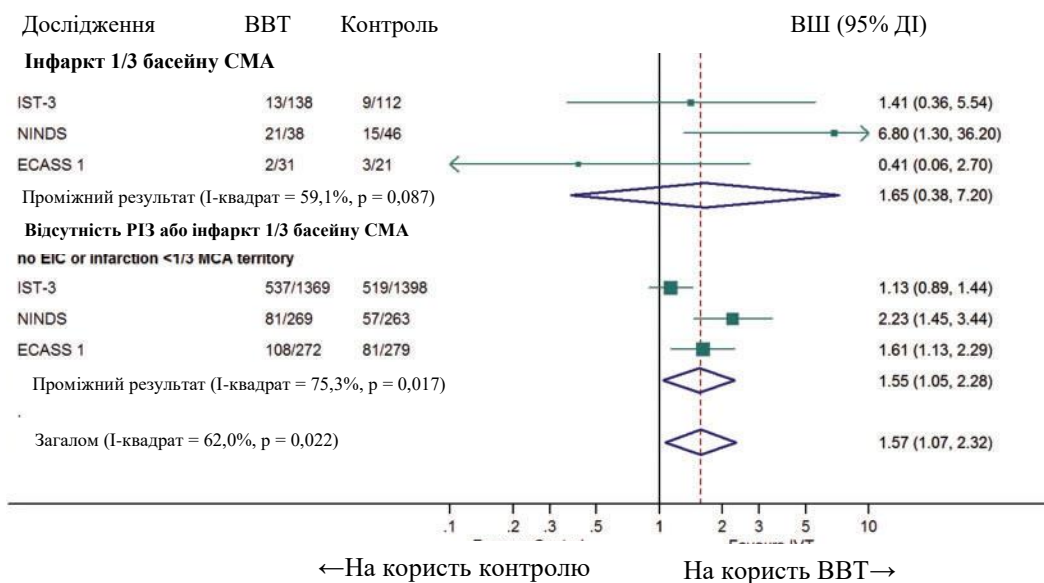


Рисунок 9. Зведене відношення шансів для сприятливого результату* у пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, рандомізованих до груп ВВТ і контролю, стратифікованих за ступенем ранніх ішемічних змін на початковому КТ (>1/3 проти <1/3 басейну середньої мозкової артерії). Метааналіз випадкових ефектів, заснований на даних від von Kummer et al.,¹²⁷ Patel et al.¹²⁵ та аналізів підгруп у дослідженні IST-3.¹⁰⁰

*Сприятливий наслідок через 3-6 місяців у цьому випадку стосується оцінки 0–2 за Оксфордською шкалою обмежень (Oxford Handicap Scale) через 6 місяців у дослідженні IST-3 та оцінки 0-1 за шкалою mRS через три місяці в дослідженнях NINDS та ECASS-1. РІЗ означає ранні ішемічні зміни (>1/3 проти <1/3 басейну СМА) та вплив ВВТ на сприятливий результат (P для взаємодії = 0,67).

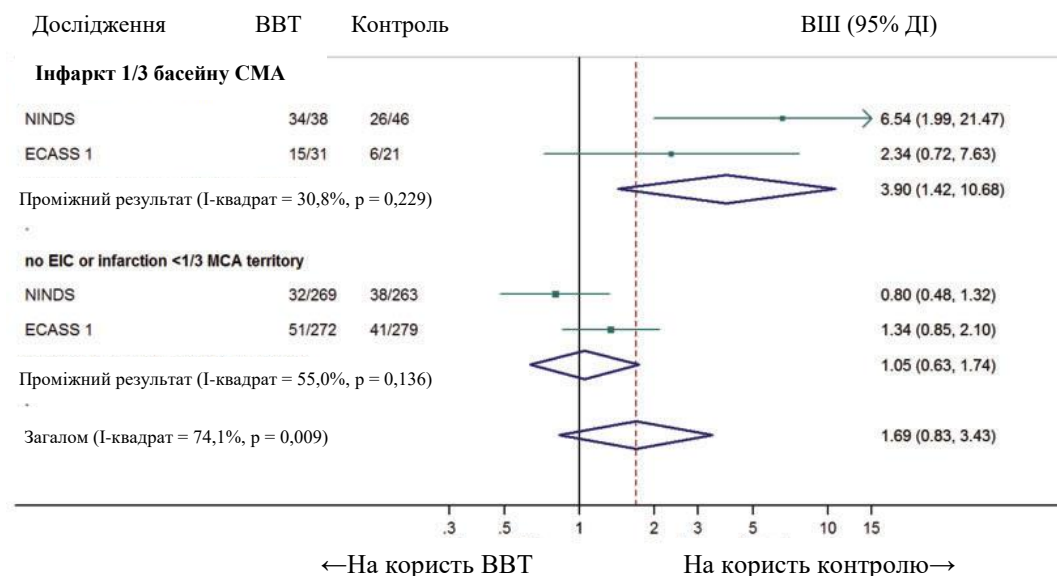


Рисунок 10. Зведене відношення шансів для сприятливого результату* у пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, рандомізованих до груп ВВТ і контролю, стратифікованих за ступенем ранніх ішемічних змін на початковому КТ (>1/3 проти <1/3 басейну середньої мозкової артерії). Метааналіз випадкових ефектів, заснований на даних від von Kummer et al.,¹²⁷ Patel et al.¹²⁵ та аналізів підгруп у дослідженні IST-3.¹⁰⁰

Оцінка <7 балів за Альбертською шкалою ранньої оцінки інсульту на КТ (ASPECTS) також використовувалися для визначення важкого інсульту.¹²⁸

Рекомендація для пацієнтів із клінічно важким гострим ішемічним інсультом базується на метааналізі ряду РКД. Якість доказів помірна (Таблиця 8). Для важкого інсульту, що визначається ступенем ішемічних змін на КТ, рекомендація базується на меншій кількості даних із меншої кількості досліджень. Якість доказів оцінюється як дуже низька (детальніше див. Таблицю 9).

Рекомендація

Для пацієнтів із клінічно важким гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Помірна** ⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** II

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, який визначений важким за ступенем ранніх ішемічних змін на КТ, ми припускаємо, що внутрішньовенний тромболізис альтеплазою можна розглядати в обраних випадках (див. Експертну консенсусну заяву нижче).

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** I?

Додаткова інформація. Європейське медичне агентство вказує в листку-вкладиші для лікарського засобу Актилізе, що «Пацієнтів із важким інсультом (оціненим клінічно [оцінка >25 за шкалою NIHSS] та/або за допомогою відповідних методів візуалізації). . . на початку лікування не слід лікувати препаратом Актилізе», оскільки «пацієнти з дуже важким інсультом мають більший ризик внутрішньомозкових крововиливів і смерті».

Експертна консенсусна заява

Сім із дев'яти членів групи проголосували за внутрішньовенний тромболізис альтеплазою в обраних пацієнтів із важким інсультом, пов'язаним з радіологічними ознаками великого інфаркту (наприклад, ранні ішемічні зміни більше 1/3 басейну середньої мозкової артерії або оцінка <7 за шкалою ASPECTS балів на простій (неконтрастній) КТ). Критерії відбору пацієнтів можуть включати придатність для альтернативної стратегії реперфузії (механічна тромбектомія), результати візуалізації сучасними методами (помітна невідповідність ядра/гіпоперфузії), час від появи симптомів, ступінь ураження білої речовини, інші протипоказання для ВВТ та інвалідність до інсульту.

11. Підвищений артеріальний тиск і підвищений рівень глюкози в крові

РІСО 11.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин із постійно підвищеним артеріальним тиском понад 185/110 мм рт. ст., незважаючи на антигіпертензивну терапію?

Аналіз наявних доказів. Підвищення артеріального тиску є поширеним явищем протягом перших годин ішемічного інсульту та може розглядатися як адаптивна фізіологічна реакція, спрямована на поліпшення мозкової перфузії. Однак підвищений артеріальний тиск може також збільшити ризик сВЧК після ВВТ. Таким чином, більшість РКД ВВТ альтеплазою

виключали пацієнтів із систолічним артеріальним тиском >185 мм рт. ст. або діастолічним артеріальним тиском >110 мм рт. ст.

У дослідженні IST-3 аналіз за підгрупами початкового систолічного (<143, 144–164, >164 мм рт. ст.) або діастолічного артеріального тиску не показав модифікації впливу альтеплази на сВЧК, показники смертності через сім днів або функціональний результат через шість місяців.¹²⁹ Однак результати для пацієнтів із систолічним артеріальним тиском >185 мм рт.ст. не опубліковані.

Хоча аналізи РКД не продемонстрували модифікації ефекту ВВТ за рахунок високого артеріального тиску, ряд аналізів даних спостережень показав, що високий артеріальний тиск пов'язаний з гіршим прогнозом. У пацієнтів, які отримували альтеплазу в дослідженні ECASS-2, вищі початкові значення, максимум, середнє значення (збільшення на кожних 10 мм рт. ст.) та мінливість систолічного артеріального тиску були обернено пов'язані з відмінним результатом (0–1 балів за шкалою mRS) через три місяці (ВШ 0,84, 95% ДІ: 0,74-0,94; ВШ 0,82, 95% ДІ: 0,73-0,91; ВШ 0,81, 95% ДІ: 0,71-0,93; ВШ 0,57, 95% ДІ: 0,35-0,92 відповідно) і пов'язані з підвищеним ризиком паренхіматозного крововиливу протягом перших семи днів (ВШ 1,27, 95% ДІ: 1,07-1,51; ВШ 1,49, 95% ДІ: 1,27-1,75; ВШ 1,52, 95% ДІ: 1,23-1,87; ВШ 2,62, 95% ДІ: 1,40–4,87 відповідно) з урахуванням віку, статі, часу від появи симптомів інсульту до лікування, тяжкості інсульту, артеріальної гіпертензії в анамнезі, прийому АСК та ступеня зниженої щільності (гіподенсивності) на початковій КТ.¹³⁰ Аналогічно, при аналізі даних спостережень з дослідження IST-3, шанси сВЧК зростали на 10% (95% ДІ: 2–19) на кожних 10 мм рт. ст. підвищення систолічного артеріального тиску з урахуванням початкового ступеня тяжкості інсульту.¹³¹

Крім того, одноцентрове спостережне дослідження повідомило, що порушення порогового значення артеріального тиску до лікування (сistolічний артеріальний тиск >185 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск >110 мм рт. ст.) часто трапляються (12%) у повсякденній клінічній практиці та незалежно пов'язані з більшою ймовірністю сВЧК (ВШ 2,59, 95% ДІ: 1,07–6,25).¹³² Більше того, під час нещодавнього ретроспективного аналізу реєстру тромболізу в базі даних щодо безпечного впровадження терапії інсульту (Safe Implementation of Treatments in Stroke, SITS) з урахуванням 11 незатверджених критеріїв відповідно до європейського реєстраційного посвідчення на альтеплазу, підвищений рівень артеріального тиску перед лікуванням являв собою єдиний незатверджений критерій, який був незалежно пов'язаний з вищими шансами сВЧК (ВШ 1,39; 95% ДІ: 1,08-1,80).¹³³

Систематичний огляд та метааналіз даних спостережень 56513 пацієнтів виявив, що вищий систолічний артеріальний тиск до лікування (ВШ 1,08, 95% ДІ: 1,01–1,16 на кожних 10 мм рт. ст. підвищення, $I^2 = 82\%$) та вищий систолічний артеріальний тиск після лікування (ВШ 1,13, 95% ДІ: 1,01–1,25 на кожних 10 мм рт.ст. підвищення, $I^2 = 63\%$) були пов'язані з підвищеним ризиком сВЧК.¹³⁴ Більш високий систолічний артеріальний тиск також був пов'язаний з меншими шансами на хороший результат (0–2 балів за шкалою mRS) через три місяці: ВШ 0,91, 95% ДІ: 0,84-0,98 на кожних 10 мм рт.ст. підвищення тиску до лікування, 95% ДІ: 0,57–0,87 на кожних 10 мм рт. ст. підвищення тиску після лікування, $I^2 = 0\%$).

Таблиця 9. Профіль доказів GRADE для PICO 10.1 – Значні ішемічні зміни при початковій візуалізації.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	ВBT альтеплазою	Відсутність ВBT	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
Сприятливий результат: 0-1 балів за шкалою mRS через три місяці в дослідженнях ECASS-1 та NINDS; 0-2 за Оксфордською шкалою обмежень OHS через шість місяців у дослідженні IST-3												
3	рандомізовані дослідження	серйозний ^a	серйозна ^b	серйозна ^c	серйозна ^d	відсутні	36/207 (17.4%)	27/179 (15.1%)	ВШ 1.65 (0.38–7.20)	на 76 більше на 1000 (на 88 менше – на 410 більше)	ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
сВЧК												
1	рандомізовані дослідження	серйозний ^a	не серйозна	серйозна ^c	серйозна ^d	відсутні	15/138 (10.9%)	4/112 (3.6%)	ВШ 3.24 (0.72–14.60)	на 71 більше на 1000 (на 10 менше – на 315 більше)	ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Смерть через три місяці												
2	рандомізовані дослідження	серйозний ^a	не серйозна	серйозна ^c	не серйозна ^d	сильний взаємозв'язок інших міркування ^e	49/69 (71.0%)	32/67 (47.8%)	ВШ 3.90 (1.42–10.68)	на 303 більше на 1000 (на 87 – 429 більше)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА

Примітка. Всі результати засновані на дослідженнях ECASS-1, NINDS та IST-3.

^a Упередженість відбору: ймовірно, що всі пацієнти з дуже значними ознаками інфаркту мозку при початковій візуалізації були рандомізовані не систематично. Окрім того, оскільки візуалізацію сучасними методами не застосовували, ймовірно, що включена популяція є гетерогенною, складається з пацієнтів із залишковою відновлюваною (напівтіньовою) тканиною та без неї, незважаючи на значний інфаркт.

^b У дослідженні NINDS спостерігалася значуща користь від ВBT (ВШ для сприятливого результату 6,8; 95% ДІ: 1,30–36,2), тоді як у дослідженні ECASS-1 спостерігалася тенденція до несприятливого ефекту (ВШ для сприятливого результату 0,4; 95% ДІ: 0,10–2,70).

^c У дослідженнях IST-3 та ECASS-1 пацієнти могли лікуватися до шести годин після появи симптомів. У дослідженні IST-3, наскільки нам відомо, про ранні ішемічні зміни не повідомлялося конкретно як менше або більше 1/3 басейну СМА, але згідно з 4 категоріями, з яких автори вважали, що «великі або дуже великі» відповідають більше ніж 1/3 басейну СМА.¹⁰⁰ І навпаки, в дослідженнях NINDS та ECASS-1 всі початкові зображення були централізовано розглянуті та класифіковані як менше або більше 1/3 басейну СМА.¹²⁵

^d Широкий довірчий інтервал. Однак під час нашого метааналізу ми знайшли докази того, що наявність ранніх ішемічних змін >1/3 басейну середньої мозкової артерії змінює вплив ВBT на смертність через три місяці (P для взаємодії = 0,005).

^e Стосовно IST-3 ми не змогли знайти опублікованих даних про початкові числові дані або ВШ для взаємозв'язку між ВBT та смертністю за шість місяців, стратифікованих за ступенем поширення ранніх ішемічних змін.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та постійно підвищеним систолічним артеріальним тиском >185 мм рт. ст. чи діастолічним артеріальним тиском >110 мм рт. ст., незважаючи на антигіпертензивну терапію, ми не радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: Дуже низька ⊕

Рівень рекомендації: Сильний ↓↓

Додаткова інформація. Слід зазначити, що, виходячи із сучасних варіантів невідкладної антигіпертензивної терапії, стійке підвищення артеріального тиску >185/110, що призводить до виключення пацієнтів із лікування, є рідкістю.

Існують дані, що свідчать про те, що також важливо контролювати артеріальний тиск після лікування альтеплазою. У когорті з 1868 пацієнтів, які отримували альтеплазу, у пацієнтів з сВЧК був значно вищий систолічний артеріальний тиск у кількох часових точках після ВВТ порівняно з тими, у яких не спостерігалось сВЧК ($P < 0,01$ через 2 та 4 години; $P < 0,05$ через 12 та 48 годин). Відношення шансів на розвиток сВЧК на кожних 10 мм рт. ст. підвищення артеріального тиску через 2, 4, 12 та 48 годин становили 1,14 (95% ДІ: 1,03-1,25), 1,14 (95% ДІ: 1,03-1,25), 1,12 (95% ДІ: 1,01-1,23) та 1,12 (95% ДІ: 1,01-1,23) відповідно.¹³⁵

PICO 11.2: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з підвищеним артеріальним тиском понад 185/110 мм рт. ст., який згодом був знижений до рівня менше 185/110 мм рт. ст.?

Аналіз наявних доказів. Антигіпертензивна терапія до досягнення значень нижче 185/110 мм рт. ст. дозволялась у всіх проведених РКД ВВТ альтеплазою порівняно з контролем, і тому результати цих досліджень стосуються таких пацієнтів.

У дослідженні ENCHANTED 2196 пацієнтів із систолічним артеріальним тиском >150 мм рт. ст. та <185/110 мм рт. ст., придатних для ВВТ альтеплазою, рандомізували до групи інтенсивної антигіпертензивної терапії (цільовий систолічний артеріальний тиск 130-140 мм рт.ст. протягом 1 години) або до групи цільового систолічного артеріального тиску <180 мм рт. ст., і для підтримання артеріального тиску в цьому діапазоні протягом 72 годин.¹³⁶ Середній систолічний артеріальний тиск протягом 24 год становив 144 ± 10 мм рт. ст. у групі інтенсивного лікування та 150 ± 12 мм рт. ст. у контрольній групі. Функціональний результат через 90 днів не відрізнявся між групами (некореговане зВШ для кращого функціонального результату 1,01, 95% ДІ: 0,87-1,17, $P = 0,87$). Менше пацієнтів у групі інтенсивного лікування (14,8%), ніж у контрольній групі (18,7%), мали ВЧК будь-якого типу (ВШ 0,75, 0,60-0,94, $P = 0,01$). Зниження артеріального тиску також було пов'язане з незначним зменшенням частоти паренхіматозного крововиливу 2 типу (ВШ 0,71, 95% ДІ: 0,50-1,01).

Аналіз даних спостережень з дослідження IST-3 показав, що застосування антигіпертензивної терапії протягом перших 24 годин асоціювалося зі зниженим ризиком несприятливого результату (оцінка 3-6 за Оксфордською шкалою обмежень) через шість місяців (ВШ 0,78, 95% ДІ : 0,65-0,93, $P = 0,007$), незалежно від того, вводили пацієнтові альтеплазу чи ні (p для взаємодії >0,05).¹³¹ Однак аналізи ефекту антигіпертензивної терапії за допомогою даних спостережень з дослідження NINDS не давали незаперечних результатів.¹³⁷

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та систолічним артеріальним тиском >185 мм рт. ст. або діастолічним артеріальним тиском >110 мм рт. ст., який згодом був знижений до <185 та <110 мм рт. ст., ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ⊕⊕

РІСО 11.3: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з гіпертензією до інсульту?

Аналіз наявних доказів. Лише два з РКД (ECASS-3 та IST-3), які були включені до метааналізу даних окремих учасників,⁸ продемонстрували ефект ВВТ альтеплазою для пацієнтів з відомою гіпертензією до інсульту або без неї. Не було жодних доказів того, що відома артеріальна гіпертензія модифікує вплив ВВТ альтеплазою на відмінний результат в дослідженні ECASS-3 (P для взаємодії = 0,19) або кращий функціональний результат через шість місяців у дослідженні IST-3 (P для взаємодії = 0,79).^{129,138} Також не було доказів того, що відома артеріальна гіпертензія змінює вплив ВВТ альтеплазою на смертність або сВЧК у цих двох дослідженнях.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та відомою гіпертензією до інсульту ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Помірна** ⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ⊕⊕

РІСО 11.4: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з рівнем глюкози в крові >22,2 ммоль/л (>400 мг/дл)?

Аналіз наявних доказів. Гіперглікемія в гострій фазі може являти собою стрес, що лежить в основі порушення толерантності до глюкози або нерозпізнаний цукровий діабет. Більш високий рівень глюкози в крові під час госпіталізації постійно асоціюється з гіршим функціональним результатом та сВЧК у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом, які отримували або не отримували ВВТ.^{139,140} Однак рівень глюкози в крові не був модифікатором впливу альтеплази на функціональний результат у РКД.^{9,129} Невідомо, чи це справедливо і для пацієнтів з дуже високим рівнем глюкози в крові (>22,2 ммоль/л, >400 мг/дл), тому що вони не були включені в РКД через загрозу підвищеного ризику сВЧК,¹²² а також тому, що гіперглікемія може проявлятися як фокальний неврологічний дефіцит, що імітує гострий інсульт.¹⁴¹

Ми виявили лише одне спостережене дослідження, що дозволяє порівняти ВВТ та відсутність ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом з рівнем глюкози в крові >22,2 ммоль/л. У цьому аналізі 9613 пацієнтів з Віртуального міжнародного реєстру досліджень інсульту (VISTA) лише 23 пацієнти мали рівень глюкози в крові >22,2 ммоль/л. З них 6 пацієнтів отримували лікування альтеплазою, і в цій дуже малій групі випадків сВЧК не спостерігалось.¹⁴² У порівнянні з пацієнтами, які не отримували ВВТ, у тих, хто отримував

ВВТ, зВШ для кращого функціонального результату становило 1,06 (95% ДІ: 0,19–5,91), а ВШ для відмінного функціонального результату становило 1,31 (0,08–20,61).

Великі спостережні реєстри пацієнтів, які отримували ВВТ, дають деяке уявлення про ризик сВЧК у пацієнтів з дуже високим рівнем глюкози в крові. З 56258 пацієнтів, які отримували ВВТ та вказані в реєстрі SITS, початковий рівень глюкози в крові >22,2 ммоль/л був задокументований у 91 пацієнта та незалежно пов'язаний з вищим ризиком сВЧК за критеріями дослідження ECASS-2 (ВШ 1,99, 95% ДІ: 1,01–3,92).¹³³ Частота виникнення сВЧК становила 9,9% (95% ДІ: 5,3%–17,7%) та 3,3% (95% ДІ: 1,1–9,4%) відповідно до визначень ECASS-2 та SITS, відповідно.

Слід зазначити, що стійка гіперглікемія може бути більш важливим предиктором несприятливого функціонального результату, ніж початкова гіперглікемія у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом.¹⁴³

Враховуючи відсутність доказів неоднорідності ефекту альтеплази у пацієнтів з більш високим рівнем глюкози в крові та наявних даних щодо ризику сВЧК у пацієнтів з рівнем глюкози >22,2 ммоль/л, ми вважаємо, що застосування альтеплази у таких пацієнтів не слід відкладати, хоча вони мають значний ризик несприятливого функціонального результату.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з рівнем глюкози в крові понад 22,2 ммоль/л (400 мг/дл) ми радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** !?

Внутрішньовенний тромболізис не повинен заважати застосуванню терапії інсуліном у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом із високим рівнем глюкози в крові.¹⁴⁴

Додаткова інформація. В аналізі 16049 пацієнтів, які отримували альтеплазу та були включені до реєстру SITS,¹⁴⁵ рівень глюкози в крові як безперервна змінна був незалежно пов'язаний з вищою летальністю ($p < 0,001$), гіршим функціональним результатом ($p < 0,001$) та підвищеним ризиком сВЧК ($P = 0,005$). Порівняно з пацієнтами з рівнем глюкози в крові 80–120 мг/дл, у пацієнтів з рівнем глюкози в крові від 181 до 200 мг/дл спостерігався підвищений ризик сВЧК (ВШ 2,86, ДІ 95%: 1,69–4,83, $p < 0,001$). Асоціації між рівнем глюкози в крові та результатами були подібними у пацієнтів із цукровим діабетом або без нього, за винятком випадків летального результату (p для взаємодії $< 0,001$) та сВЧК (p для взаємодії = 0,02), для яких асоціації не були статистично значущими у хворих на цукровий діабет.

У реєстрі SITS-EAST у 14 з 5461 пацієнта (0,3%) спостерігався рівень глюкози в крові >22,2 ммоль/л, і у цих пацієнтів був підвищений показник сВЧК (нескориговане ВШ 5,91, 95% ДІ: 1,18–12,5, $P = 0,03$) та несприятливий функціональний результат (скориговане ВШ 8,59, 95% ДІ: 0,88–83,9 $P = 0,06$).¹⁴⁶

Внутрішньовенний тромболізис не повинен перешкоджати призначенню інсулінотерапії пацієнтам із гострим ішемічним інсультом із високим рівнем глюкози в крові. Більше інформації про лікування гіперглікемії у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом можна знайти в настанові ESO щодо лікування глікемії при гострому інсульті.¹⁴⁴

У рандомізоване клінічне дослідження Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort (SHINE) були включені дорослі пацієнти з гіперглікемією (концентрація глюкози >110 мг/дл

у випадку діабету або 150 мг/дл у пацієнтів без діабету) та гострим ішемічним інсультом, які були зараховані протягом 12 годин від початку інсульту.¹⁴⁷ Пацієнтів рандомізували для отримання безперервного внутрішньовенного інсуліну (цільова концентрація глюкози в крові 80–130 мг/дл, група інтенсивного лікування: n = 581) або підшкірного інсуліну (цільова концентрація глюкози в крові 80–179 мг/дл, група стандартного лікування: n = 570) протягом 72 годин. Загалом 725 зареєстрованих пацієнтів (63%) отримували ВВТ. Частка пацієнтів із сприятливим результатом через 90 днів не відрізнялася у двох групах дослідження (20,5% проти 21,6%) та у підгрупі пацієнтів, які отримували ВВТ (23,0% проти 24,9%). Кількість пацієнтів, які отримували терапію для зниження рівня глюкози в крові до болюсного введення альтеплази, не повідомлялася.

РІСО 11.5: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та відомим цукровим діабетом?

Аналіз наявних доказів. Лише два з РКД (ECASS-3 та IST-3), які були включені до метааналізу даних окремих учасників,⁸ представили ефект ВВТ альтеплазою для пацієнтів з відомим цукровим діабетом або без нього. Не було жодних доказів того, що відомий цукровий діабет модифікував вплив ВВТ альтеплазою на відмінний результат у дослідженні ECASS-3 (P для взаємодії = 0,17) або кращий функціональний результат через шість місяців у дослідженні IST-3 (P для взаємодії = 0,91).^{129,138} Також не було доказів того, що в цих двох дослідженнях відомий цукровий діабет модифікував вплив ВВТ альтеплазою на показники смертності або сВЧК. Серед 54206 пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які були включені до реєстру SITS та отримали ВВТ, не було виявлено впливу цукрового діабету в анамнезі на взаємозв'язок гіперглікемії (144 мг/дл) із сВЧК згідно з визначенням SITS (P для взаємодії = 0,27), хороший функціональний результат через три місяці (P для взаємодії = 0,92) та показники смертності через три місяці (P для взаємодії = 0,63).¹⁴⁸

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та відомим цукровим діабетом ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Помірна** ⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ††

12. Застосування антитромбоцитарних препаратів до інсульту

РІСО 12.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують антитромбоцитарні препарати?

Аналіз наявних доказів. Лікування антитромбоцитарними препаратами перед ішемічним інсультом може збільшити ризик розвитку сВЧК у пацієнтів, яким застосовували альтеплазу,¹⁴⁹ але лікування антитромбоцитарними препаратами не було критерієм виключення в проведених РКД. Деякі з цих досліджень аналізували окремо пацієнтів, які застосовували антитромбоцитарний препарат до початку інсульту. Вторинний аналіз дослідження IST-3 показав, що частка сВЧК у пацієнтів, які отримували антитромбоцитарну терапію протягом попередніх 48 годин до початку інсульту, становила 9% для тих, хто отримував альтеплазу, проти 1% у контрольній групі, порівняно з 5% у групі альтеплази та 1%

у контрольній групі для тих, хто не застосовував антитромбоцитарну терапію ($P = 0,019$ для взаємодії).¹²⁹ Вторинний аналіз дослідження ENCHANTED показав зв'язок між стандартною дозою альтеплази та ризиком сВЧК у пацієнтів, які отримували антитромбоцитарні препарати до інсульту,⁶² але попередня антитромбоцитарна терапія не асоціювалась із гіршим функціональним результатом після врахування потенційних факторів, які спотворюють результати.⁶³

Метааналіз даних спостережень з РКД або комбінації РКД та спостережних досліджень показав, що антитромбоцитарні препарати підвищують ризик сВЧК у некорегованих аналізах (абсолютне збільшення 6,5%, 95% ДІ: 5,8–7,6%),⁶³ але не після врахування потенційних факторів, які спотворюють результати.^{150–152} Інший аналіз даних спостережень з реєстру VISTA показав, що альтеплаза порівняно з відсутністю альтеплази покращувала функціональний результат у пацієнтів, які отримували попереднє лікування одним антитромбоцитарним препаратом (зведене ВШ 1,42, 95% ДІ: 1,19–1,70).¹⁴²

Пошук літератури не виявив РКД ВВТ у пацієнтів, які застосовували подвійну антитромбоцитарну терапію (DAPT) до інсульту. Аналіз реєстру VISTA показав відносно високий ризик сВЧК у пацієнтів, які отримували DAPT (8,5%, 95% ДІ: 3,9–17,2%), але аналіз не був скоригований, і збільшення sICH було статистично незначущим.¹⁴² Аналогічно, аналіз пацієнтів, яким проводили ВВТ в ході досліджень Stroke–Acute Ischemic–NXY Treatment (SAINT) I та II, показав, що DAPT асоціюється з вищим ризиком сВЧК, але не з вищим ризиком несприятливого функціонального результату (оцінка 3–6 за шкалою mRS) через три місяці.¹⁵³ Інші дослідження використовували відповідність оцінок схильності, щоб спробувати врахувати дисбаланс між пацієнтами з DAPT та без неї. Ці дослідження вказують на те, що пацієнти, які застосовують DAPT до ВВТ альтеплазою, мають порівнянні показники сВЧК та порівнянний функціональний результат та виживаність через три місяці порівняно з пацієнтами, які не використовують антитромбоцитарні препарати.^{154,155}

Нарешті, нещодавній метааналіз⁹ спостережних досліджень, що включали 66675 пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які отримували ВВТ, не продемонстрував жодного зв'язку між DAPT та ймовірністю сВЧК, хорошим функціональним результатом через три місяці (0–2 балів за шкалою mRS), відмінним функціональним результатом через три місяці (0–1 балів за шкалою mRS) та смертністю через три місяці у скоригованих аналізах, що враховують потенційні фактори, які спотворюють результати.¹⁵⁶

Таким чином, аналіз даних спостережень вказує на те, що попереднє лікування одним або двома антитромбоцитарними препаратами незалежно не пов'язане з гіршим функціональним результатом та вищим ризиком сВЧК. Тому застосування антитромбоцитарних препаратів не повинно використовуватися як причина для затримки ВВТ альтеплазою у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, хоча необхідні додаткові дослідження.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовували моно- або подвійну антиагрегантну терапію до настання інсульту, ми радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ††

PICO 12.2: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують антагоністи вітаміну К?

Аналіз наявних доказів. Пацієнти, які застосовують антагоністи вітаміну К (АВК) та з міжнародним нормалізованим відношенням (МНВ) >1,7, були виключені з РКД ВВТ, а європейське реєстраційне посвідчення на альтеплазу виключає лікування у всіх пацієнтів, які приймають АВК. У систематичному огляді та метааналізі спостережних досліджень¹⁵⁷ 25 із 240 пацієнтів (10,4%), які застосовували АВК (медіана МНВ 1,14–1,5), зазнали сВЧК, порівняно з 184 із 3391 пацієнтів (5,4%), які не застосовували АВК (ВШ 2,58, 95% ДІ: 1,13–5,89, P = 0,02; I² = 56%). Однак використання АВК не асоціювалося з несприятливим функціональним результатом (оцінка 3 бали за шкалою mRS, ВШ 1,18, 95% ДІ: 0,85–1,61, P = 0,32; I² = 15%) або смертю (ВШ 1,22, 95% ДІ: 0,85–1,75, P = 0,28; I² = 0%).

Серед 45074 пацієнтів з реєстру SITS, які отримували альтеплазу, 768 (1,7%) застосовували варфарин і мають МНВ ≤1,7.158 Після врахування потенційних факторів, які спотворюють результати, використання варфарину суттєво не було пов'язане з сВЧК (скориговане ВШ 1,26, 95% ДІ: 0,82–1,70), і не спостерігалось зростання показників несприятливого функціонального результату або смертності через три місяці. Серед 23437 пацієнтів, які отримували лікування альтеплазою в США та були внесені до реєстру «Get With The Guidelines Registry», 1802 (7,7%) отримували лікування варфарином з МНВ ≤1,7 (медіана 1,20; міжквартильний розмах (IQR) 1,07–1,40). Після врахування потенційних факторів, які спотворюють результати, використання варфарину суттєво не було пов'язане із сВЧК (скориговане ВШ 1,01, 95% ДІ: 0,82–1,25), масивними системними кровотечами або смертю в лікарні.¹⁵⁹

У пацієнтів з МНВ ≤1,7, внесених до інших великих реєстрів,^{159–161} також було продемонстровано, що ВВТ альтеплазою асоціюється з низьким ризиком сВЧК та несприятливими результатами, як у часовому інтервалі 0–3 години, так і в часовому інтервалі 3–4,5 години, хоча це може бути викликано спотворюючими факторами.¹⁶⁰ Більше того, дані реєстру VISTA показали, що альтеплаза була пов'язана з поліпшенням функціонального результату у пацієнтів, яким застосовували АВК, та з МНВ ≤1,7 (зВШ для кращого функціонального результату 2,20, 95% ДІ: 1,12–4,32; Таблиця 10).¹⁴²

Існує мало даних про показники сВЧК у пацієнтів, які застосовують АВК, та з МНВ >1,7, а зареєстровані показники дуже варіюють (0% у 14 пацієнтів,¹⁴² 3% у 33 пацієнтів¹⁵⁹ та 30% у 10 пацієнтів¹⁶²).

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують антагоністи вітаміну К та мають МНВ ≤1,7, ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: Низька ⊕⊕

Рівень рекомендації: Сильний ↑↑

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують антагоністи вітаміну К та мають МНВ >1,7, ми не рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис.

Якість доказів: Дуже низька ⊕

Рівень рекомендації: Сильний ↓↓

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують антагоністи вітаміну К та для яких невідомі результати аналізу коагулограми, ми не рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ††

Додаткова інформація. Серії випадків вказують на те, що концентрати протромбінового комплексу можна використовувати для зменшення ефекту АВК у пацієнтів, які підлягають лікуванню тромболітичними препаратами та мають МНВ >1,7.^{163,164} Однак концентрати протромбінового комплексу можуть посилити згортання крові, що може призвести до погіршення неврологічного дефіциту у пацієнтів.¹⁶⁵ Припускається, що механічна тромбектомія є безпечною для пацієнтів з оклюзією великої судини, яким попередньо проводили лікування АВК, та з INR >1,7.^{166–168}

РІСО 12.3: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують НОАКи?

Аналіз наявних доказів. Застосування пероральних антикоагулянтів, що не належать до АВК (НОАКи, тобто прямі інгібітори тромбіну та інгібітори фактора Ха), може збільшити ризик сВЧК після ВВТ альтеплазою, і альтеплаза протипоказана, якщо НОАКи застосовували протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту, відповідно до інструкції для застосування цих препаратів.

У спостережному дослідженні 51 пацієнта, які приймали пероральні антикоагулянти прямої дії, та 390 пацієнтів, які приймали АВК, сВЧК після внутрішньовенного введення альтеплази спостерігався у 4,0% пацієнтів, які приймали НОАКи, і 3,6% пацієнтів, які приймали АВК (без суттєвої різниці).¹⁶⁹ Серед 42887 пацієнтів, які отримували альтеплазу та були внесені до реєстру «Get With The Guidelines Registry», 251 (0,6%) отримували лікування НОАКами, а 1500 (3,5%) - варфарином.¹⁷⁰ Порівняно з пацієнтами, які не застосовували антикоагулянтів, скориговане ВШ для сВЧК становило 0,92 (95% ДІ: 0,51–1,65) для тих, хто застосовував НОАКи, і 0,85 (95% ДІ: 0,66–1,10) для тих, хто застосовував варфарин. Також не було суттєвих відмінностей між трьома групами стосовно ризику масивних системних кровотеч або смерті в лікарні.

Недавній метааналіз когортних досліджень не показав додаткового ризику сВЧК після ВВТ серед вибраних пацієнтів, які приймали НОАКи протягом 48 годин, порівняно з пацієнтами, які отримували варфарин (критерії ECASS-2: ВШ 0,77, 95% ДІ: 0,28–2,16) та порівняно з пацієнтами без попереднього лікування антикоагулянтами (ВШ 0,87, 95% ДІ: 0,32–2,41).¹⁷¹ Відбір пацієнтів базувався на різних аналізах коагулограми.

Запропоновано ряд алгоритмів прийняття рішень для ідентифікації пацієнтів, які отримували НОАКи, яким можна призначити ВВТ.^{165,172–175} Згідно з цими алгоритмами можна проводити тромболітичне лікування: (i) у пацієнтів, які використовують дабігатран, якщо тромбіновий час нормальний¹⁷² або менше 60 секунд;¹⁷³ (ii) у пацієнтів, які застосовують ривароксабан, якщо рівень препарату в плазмі становить <20 нг/мл¹⁷⁴ або <50 нг/мл,¹⁷³ або якщо активність анти-Ха <0,5 Од/мл;¹⁷³ (iii) у пацієнтів, які застосовують апіксабан, якщо активність анти-Ха <0,5 Од/мл;¹⁷³ (iv) у пацієнтів, які застосовують едоксабан, якщо

активність анти-Ха $<0,5$ Од/мл.¹⁷³ Безпечність цих алгоритмів прийняття рішення не перевірена у клінічній практиці, за винятком граничного рівня ривароксабану в плазмі крові (<20 нг/мл).¹⁷⁴ Параметри згортання крові, які використовувалися для відбору пацієнтів для ВВТ у цих дослідженнях, були різними, а загальні аналізи коагулограми, такі як протромбіновий час (ПЧ), активований частковий тромбoplastиновий час (аЧТЧ) та МНВ не є специфічними для НОАКів. Тому необхідні подальші дослідження для визначення оптимальних параметрів коагуляції (наприклад, тромбіновий час для дабігатрану, пряма активність фактора Ха для ривароксабану, апіксабану та едоксабану або рівні окремих НОАКів у плазмі). Поки такі дані не доступні, ми вважаємо, що ВВТ альтеплазою не слід застосовувати без розбору у пацієнтів, які отримували дозу НОАКів протягом останніх 48 годин, за умови нормальної функції нирок.

Інші дослідники запропонували використовувати засоби для зменшення антикоагулянтної дії НОАКів.¹⁷²⁻¹⁷⁴ Наприклад, ідаруцизумаб використовувався для скасування дії дабігатрану перед лікуванням альтеплазою, і цей алгоритм лікування був перевірений у невеликих дослідженнях у долікарняних та лікарняних умовах.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ Однак існують теоретичні занепокоєння щодо того, що ідаруцизумаб може посилити протромботичну активність у гострій фазі ішемічного інсульту та збільшити ризик ішемічних ускладнень.¹⁷² Тим не менше, таких ускладнень не було задокументовано у двох національних когортах пацієнтів з Німеччини та Нової Зеландії, у яких повідомлялося про досвід ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, яких попередньо лікували ідаруцизумабом для скасування дії дабігатрану.^{177,179}

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю $<4,5$ годин, які застосовували НОАКи протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту, і для яких немає конкретних аналізів коагулограми (наприклад, калібрована активність анти-Ха для інгібіторів фактора Ха, тромбіновий час для дабігатрану або концентрації НОАКів у крові) ми не радимо внутрішньовенний тромболізис.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↓↓

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю $<4,5$ годин, які застосовували НОАКи протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту, і які мають анти-Ха активність $<0,5$ Од/мл (для інгібіторів фактора Ха) або тромбіновий час <60 с (для прямих інгібіторів тромбіну), існує недостатньо доказів для надання доказової рекомендації. Див. Експертну консенсусну заяву нижче.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: -

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю $<4,5$ годин, які застосовували дабігатран протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту, існує недостатньо доказів для надання рекомендації за чи проти переважного застосування комбінації ідаруцизумабу та внутрішньовенного тромболісису альтеплазою порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболісису. Див. Експертну консенсусну заяву нижче.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: -

Додаткова інформація. Вимірювання активності анти-Ха було запропоновано для відбору пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які отримували попереднє лікування інгібіторами фактора Ха, для виконання ВВТ, особливо у випадках, коли рівні НОАКів в організмі пацієнта невідомі.¹⁷³ Варто зазначити, що механічна тромбектомія вважається безпечною для пацієнтів з оклюзією великої судини, які застосовували НОАКи протягом останніх 48 годин до появи симптомів.^{168,172–174,180}

Таблиця 10. Профіль доказів GRADE для PICO 12.2.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	ВВТ альтеплазою	Відсутність ВВТ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
Сприятливий результат (аналіз зсуву за шкалою mRS через три місяці)												
1	спостережні дослідження	не серйозний ^a	не серйозна	не серйозна	не серйозна	відсутні	-/38	-/119	зВШ 2,20		НИЗЬКА	КРИТИЧНА
сВЧК												
1	спостережні дослідження	не серйозний ^a	не серйозна	не серйозна	серйозна ^b	відсутні	2/38 (5.3%)	4/119 (3.4%)	не піддається оцінці		ДУЖЕ НИЗЬКА	КРИТИЧНА
Смерть через три місяці												
1	спостережні дослідження	не серйозний ^a	не серйозна	не серйозна	не серйозна	відсутні			ВШ 0.68 (0.25–1.86)	на 1 менше на 1000 (на 2-0 менше)	НИЗЬКА	КРИТИЧНА

Примітка: Результати з реєстру VISTA.¹⁴²

^a У цьому зведеному аналізі, заснованому на РКД нейропротекторів, існує важливий ризик упередженості, особливо упередженості відбору та спотворюючих факторів. Однак ми вважаємо, що ці обмеження вже враховані, вказуючи в GRADEpro, що цей аналіз відповідає спостережному дослідженню та, отже, не призвів до подальшого зниження якості доказів.

^b Дуже мала кількість подій.

Андексанет альфа є модифікованим рекомбінантним фактором Ха. Він каталітично неактивний і не може брати участь у згортанні крові, але зберігає здатність зв'язуватися з інгібіторами фактора Ха та ізолювати їх. Він був умовно схвалений FDA США (Управління з контролю за харчовими продуктами та лікарськими засобами) у 2018 році та Європейським агентством з лікарських засобів у 2019 році для скасування антикоагулянтних ефектів інгібіторів фактора Ха (апіксабану або ривароксабану) у пацієнтів, які страждають від неконтрольованої або небезпечної для життя кровотечі, на основі результатів дослідження ANNEXA-4.¹⁸¹ Андексанет альфа може зменшити антикоагулянтну дію інгібіторів фактора Ха у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які в іншому випадку були б придатними для проведення ВВТ та попередньо отримували лікування апіксабаном або ривароксабаном. Однак існують лише опубліковані непідтверджені дані про пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які отримували ВВТ після скасування ефекту ривароксабану або апіксабану за допомогою андексанета альфа. Важливо, що інфузія андексанету альфа триває дві години, що може мати наслідки для того, щоб пацієнти могли отримувати альтеплазу, з урахуванням затвердженого часового інтервалу 4,5 години.¹⁸² Крім того, може виникнути рикошетний ефект активності анти-Ха. На відміну від ідаруцизумабу у пацієнтів, які отримували дабігатран, андексанет альфа не був схвалений для скасування активності інгібітора фактора Ха у пацієнтів, які потребують екстреної хірургічної операції/невідкладних процедур.^{183,184} Крім того, вартість андексанету альфа, який не затверджений для скасування дії едоксабану,¹⁸⁴ є значною.¹⁸² Нарешті, аналіз безпеки, проведений у загальній популяції дослідження ANNEXA-4, зафіксував 40 тромботичних ускладнень (7 інфарктів міокарда, 15 транзиторних ішемічних атак або ішемічних інсультів, 18 венозних тромбоемболічних ускладнень), що виникли у 34 (10%) пацієнтів через 30 днів.¹⁸¹ Одинадцять пацієнтів мали тромбоемболічне ускладнення протягом п'яти днів після застосування андексанету альфа, а у 8 пацієнтів ускладнення виникло після повторного призначення антикоагуляції.¹⁸¹ Отже, інструкція для застосування андексанету альфа, затверджена FDA США, включає особливе попередження (в чорній рамці) щодо ризику венозних та артеріальних тромбоемболічних ускладнень.¹⁸⁵

У підсумку, ми застерігаємо проти використання антиексанету альфа для скасування антикоагулянтної активності апіксабану або ривароксабану у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які в іншому випадку були б придатними для проведення ВВТ.

Коментар робочої групи: в Україні станом на 01.11.2021 препарат андексанет альфа не зареєстровано.

Експертна консенсусна заява

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовували НОАКи протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту і які мають анти-Ха активність <0,5 Од/мл (для інгібіторів фактора Ха) або тромбіновий час <60 с (для прямих інгібіторів тромбіну), 7 із 9 членів групи радять ВВТ альтеплазою.

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовували дабігатран протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту, 8 із 9 членів групи радять комбінацію ідаруцизумабу та внутрішньовенного тромболізу альтеплазою порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу.

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовували інгібітори фактора Ха протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту, 9 із 9 членів групи не

радять комбінацію андексанету та внутрішньовенного тромболізу альтеплазою порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу.

13. Потенційні фактори ризику кровотечі

Підвищений ризик кровотечі після ВВТ можна запідозрити у багатьох клінічних ситуаціях, але пошук літератури не виявив жодного РКД, яке надавало би вказівки щодо лікування в таких ситуаціях. Багато спостережних досліджень зосереджувались на цій темі, часто порівнюючи результати після ВВТ у пацієнтів із станом, схильним до кровотечі, та без нього. Незважаючи на те, що це могло б визначити фактори ризику ВЧК, необхідні РКД для офіційної демонстрації або заперечення більшої шкоди від ВВТ у пацієнтів з такими факторами.

PICO 13.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які мають низьку кількість тромбоцитів?

Аналіз наявних доказів. Пацієнти з кількістю тромбоцитів нижче 100000/мм³. Кількість тромбоцитів нижче 100x10⁹/л (100000/мм³) була критерієм виключення в усіх РКД ВВТ альтеплазою, крім ECASS-I та IST-3. У цих двох дослідженнях ми не змогли знайти аналіз підгрупи пацієнтів із кількістю тромбоцитів нижче 100x10⁹/л. У спостережному дослідженні з десяти європейських центрів, що включало 7533 пацієнтів, яким вводили альтеплазу, 595 (7,9%) мали тромбоцитопенію (<150x10⁹/л), а в 44 (0,6%) пацієнтів кількість тромбоцитів була нижче 100x10⁹/л.¹⁵⁷ Тромбоцитопенія не була пов'язана з несприятливим функціональним результатом (показник 3–6 балів за mRS) через три місяці (скорговане ВШ 0,92, 95% ДІ: 0,73–1,17, P = 0,50) або смертністю, але була суттєво пов'язана з вищим ризиком сВЧК (скориговане ВШ 1,68, 95% ДІ: 1,21–2,36, P = 0,002). Порівняно з іншими пацієнтами, пацієнти з кількістю тромбоцитів нижче 100x10⁹/л частіше мали несприятливий результат (59,1% проти 43,1%, P = 0,03), але ця асоціація не досягла значущості при багатофакторному аналізі (скориговане ВШ 1,63, 95% ДІ: 0,82–3,24, P = 0,16). Подібні точкові оцінки спостерігались для смертності (скориговане ВШ 1,42, 95% ДІ: 0,66–3,07, P = 0,37) та сВЧК (скориговане ВШ 1,60, 95% ДІ: 0,49–5,21, P = 0,43).

Пацієнти з невідомою кількістю тромбоцитів до початку ВВТ. У нашому огляді літератури, виключаючи серії випадків, ми виявили, що серед 12701 пацієнтів, які отримували альтеплазу для лікування гострого ішемічного інсульту, загалом 66 (0,5%) пацієнтів мали кількість тромбоцитів нижче 100x10⁹/л, з них у 4 пацієнтів спостерігався сВЧК (коефіцієнт частоти 6,1%, 95% ДІ: 2,4–14,6).^{142,157,186–189} Серед пацієнтів з кількістю тромбоцитів <100x10⁹/л у дослідженні Gensicke et al. медіана кількості тромбоцитів становила 90x10⁹/л (IQR 71–96).¹⁵⁷ Інші спостережні дослідження показали, що частка пацієнтів з інсультом із кількістю тромбоцитів <100x10⁹/л становить менше 0,5%.^{190,191} Тому цілком ймовірно, що користь від раннього ВВТ переважатиме шкоду кровотечі від ненавмисного лікування пацієнтів із низьким рівнем тромбоцитів.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з відомою кількістю тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ ми не радимо внутрішньовенний тромболізис.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** ↓?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з невідомою кількістю тромбоцитів до початку внутрішньовенного тромболізу, якщо відсутні причини для очікування аномальних значень, ми рекомендуємо розпочати внутрішньовенний тромболізис альтеплазою в очікуванні результатів лабораторних аналізів.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↑↑

PICO 13.2: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявна нещодавня травма, хірургічна операція або біопсія?

Аналіз наявних доказів. Значна травма протягом останніх трьох місяців є протипоказанням до ВВТ альтеплазою згідно з європейським реєстраційним посвідченням.¹⁹² Результати ВВТ у пацієнтів із цим протипоказанням повідомлялись у невеликих серіях випадків.^{193,194} Відносно велика кількість пацієнтів мала серйозні внутрішньочерепні або системні кровотечі, хоча існує можливість упередженості публікації.

Велика хірургічна операція, яку можна визначити як операцію на животі, грудній клітині, черепі, добре васкуляризованих тканинах або будь-якій великій артерії,¹⁹⁵ також була критерієм виключення у всіх РКД, якщо вона проводилася протягом 14 днів до появи симптому інсульту, й тому вона також вказана як протипоказання в інструкції для застосування препарату. Серед 4848 пацієнтів, які отримували альтеплазу в реєстрі телемедицинного проекту з комплексної допомоги при інсульті (Telemedical Project for Integrative Stroke Care, TEMPiS), 49 та 85 пацієнтів перенесли операцію протягом 10 та 11–90 днів до появи симптомів інсульту відповідно.¹⁹⁵ У 86 (64%) пацієнтів хірургічне втручання було класифіковане як велике, а у 48 (36%) - як другорядне. Загалом у 9 (7%) пацієнтів після ВВТ відбувся крововилив у місці хірургічного втручання, частіше після недавнього, ніж після давнього хірургічного втручання. сВЧК спостерігався у 9,7% пацієнтів. Інформації про функціональний результат через три місяці не надано. Інші невеликі спостережні дослідження пацієнтів, які отримували альтеплазу, незважаючи на недавню хірургічну операцію, також свідчать про те, що кровотеча в місці хірургічного втручання є основною небезпекою за відсутності ознак несприятливого неврологічного результату.^{194,196}

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які перенесли велику хірургічну операцію в місці, яке не піддається стисканню, де кровотеча ймовірно призведе до значного крововиливу (наприклад, живіт, грудна клітина, череп, добре васкуляризовані тканини або велика артерія) протягом попередніх 14 днів, ми не рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↓↓

РІСО 13.3: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний внутрішньочерепний крововилив?

Аналіз наявних доказів. Пацієнти із ВЧК в анамнезі були виключені з РКД ВВТ альтеплазою, і наш пошук літератури виявив дуже мало спостережних досліджень на цю тему. В одному спостережному дослідженні 1212 пацієнтів, які отримували альтеплазу, лише 7 (0,6%) мали ВЧК в анамнезі (об'єм гематоми: 1–21 см,³ проміжки часу між попереднім ВЧК та ішемічним інсультом: 1,5–12 років), і в жодного з них не розвинувся сВЧК, та жоден з них не помер після ВВТ.¹⁹⁷ Також є повідомлення про клінічні випадки.^{189,196,198} Ключовим питанням є час, що минув після внутрішньочерепного крововиливу, але, на жаль, ця інформація в більшості звітів не надається.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний внутрішньочерепний крововилив, існує недостатньо доказів для надання доказової рекомендації. Див. Експертну консенсусну заяву нижче.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: -

Експертна консенсусна заява

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний внутрішньочерепний крововилив, 8 із 9 членів групи радять ВВТ альтеплазою в окремих випадках. Наприклад, внутрішньочерепний тромболізис можна розглянути, якщо з моменту крововиливу минуло багато часу, або за наявності не рецидивуючих або вилікуваних основних причин крововиливу (наприклад, травма, субарахноїдальний крововилив з подальшим ендovasкулярним або хірургічним видаленням аневризми або використання специфічних антитромботичних препаратів).

РІСО 13.4: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких наявні церебральні мікрокрововиливи?

Аналіз наявних доказів. Більшість пацієнтів, зарахованих до РКД ВВТ, не проходили МРТ до рандомізації, й тому кількість церебральних мікрокрововиливів (ЦМК) у них невідома. У метааналізі 9 спостережних досліджень ЦМК спостерігалися на МРТ до лікування у 581 (23,4%) пацієнтів і були пов'язані з підвищеним ризиком сВЧК (ВР 2,36, 95% ДІ: 1,21–4,61, P = 0,01; I² = 46%), але частота виникнення сВЧК залишалася відносно низькою (6,5%, 95% ДІ: 4,8–8,9 у пацієнтів з ≥1 ЦМК та 4,4%, 95% ДІ: 3,5–5,4% у пацієнтів без ЦМК).¹⁹⁹ Однак у дуже невеликій підгрупі з 15 пацієнтів (0,8%) з більш ніж 10 ЦМК частота сВЧК становила 46,9% (95% ДІ: 22,8–72,5). У метааналізі даних окремих учасників, який включав 1973 пацієнтів, наявність ≥1 та >10 ЦМК спостерігали відповідно у 526 (26,7%) та 35 (1,8%) пацієнтів.²⁰⁰ Зв'язок між наявністю ЦМК та сВЧК не досяг статистичної значущості (скориговане ВШ 1,42, 95% ДІ: 0,86–2,35, P = 0,17), але кількість більше 10 ЦМК була пов'язана із сВЧК (скориговане ВШ 3,65, 95% ДІ: 1,17–11,42), віддаленим паренхіматозним крововиливом (скориговане ВШ 9,09, 95% ДІ: 3,25–25,40) та несприятливим функціональним результатом (скориговане ВШ 3,99, 95% ДІ: 1,55–10,22). Збільшення навантаження ЦМК, визначене як безперервна змінна, також незалежно асоціювалось як з сВЧК, так і з

несприятливим функціональним результатом (оцінка >2 балів за шкалою mRS) через три місяці.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких кількість церебральних мікрокрововиливів є невідомою або малою (наприклад, <10), ми радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** ^{1?}

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких раніше було відомо про велику кількість церебральних мікрокрововиливів (наприклад, >10), ми не радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** ^{1?}

Додаткова інформація. Візуалізація, зважена за сприйнятливістю (SWI), є більш чутливою, ніж T2*, для виявлення церебральних мікрокрововиливів.²⁰¹ Отже, невідомо, наскільки загальні рекомендації, які базуються на мікрокрововиливах, виявлених методом T2*, відносяться до мікрокрововиливів, виявлених методом SWI, особливо щодо граничного значення, яке слід використовувати для визначення великої кількості мікрокрововиливів. Однак систематичний огляд та метааналіз даних окремих учасників не виявили, що тип послідовності МРТ (SWI проти T2*) був пов'язаний з ризиком сВЧК після ВВТ (P = 0,74 для всієї вибірки; P = 0,34 у підгрупі пацієнтів з принаймні одним мікрокрововиливом).¹⁹⁹

Нещодавнє дослідження розробило багатоступеневий алгоритм для моделювання тримісячних показників mRS у пацієнтів із кількістю ЦМК ≤10 проти >10, які отримують або не отримують ВВТ.²⁰² Параметри були вилучені з нещодавно опублікованого метааналізу та включали попарні зв'язки між ЦМК. ВВТ у пацієнтів із кількістю ЦМК >10 суттєво збільшував шанси смертності, тоді як сприятливий ефект лікування методом ВВТ на клінічний результат послаблювався у пацієнтів з кількістю ЦМК >10 у порівнянні з пацієнтами з кількістю ЦМК ≤10. Однак, оскільки загальна попередня клінічна ймовірність >10 ЦМК є низькою (0,6% – 2,7%), автори висунули гіпотезу, що попередня МРТ для кількісної оцінки тяжкості ЦМК буде виправданою лише у випадку, якщо це затримує ВВТ на <10 хвилин.

Експертна консенсусна заява

Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин 9 із 9 членів групи не радять систематичний скринінг методом МРТ для оцінки кількості церебральних мікрокрововиливів до прийняття терапевтичного рішення стосовно внутрішньовенного тромболізиу.

PICO 13.5: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких наявні ураження білої мозкової речовини?

Аналіз наявних доказів. У дослідженні IST-3 не було доказів неоднорідності впливу лікування на хороший функціональний результат, якщо порівнювати пацієнтів з ураженнями білої речовини та без них (P для взаємодії = 0,24).¹⁰⁰ Однак при аналізі пацієнтів, які були

зараховані до 4 РКД (IST-3, NINDS, ECASS-1, ECASS-2; n = 2234), ВВТ альтеплазою асоціювався з вищим рівнем частоти сВЧК у пацієнтів з ураженнями білої речовини (7,9%, 95% ДІ: 6,4–9,6), ніж у пацієнтів без уражень (1,3%, 95% ДІ: 0,8–2,2; Таблиця 11). Тим не менше, ВВТ був пов'язаний з меншим ризиком несприятливого функціонального результату у пацієнтів з ураженнями білої речовини, порівняно з відсутністю ВВТ (ВШ 0,75, 95% ДІ: 0,60–0,95, P = 0,015; I² = 23%).²⁰³

У метааналізі даних спостережень на рівні дослідження 5910 пацієнтів, які отримували альтеплазу, наявність уражень білої речовини на КТ асоціювалася із сВЧК (ВШ 1,55, 95% ДІ: 1,17–2,06, P = 0,002; 7 досліджень; I² = 21%).²⁰³ Сильне навантаження ураженнями білої речовини, яке переважно визначається як оцінка >2 за шкалою Ван Світена, було достовірно пов'язане із сВЧК після лікування (ВШ 2,53, 95% ДІ: 1,92–3,34, p <0,001; I² = 0%). У 818 пацієнтів з тяжкими ураженнями білої речовини частота сВЧК становила 9,9% (95% ДІ: 8,0–12,1). Наявність уражень білої речовини була пов'язана з несприятливим функціональним результатом після ВВТ (ВШ 2,02, 95% ДІ: 1,54–2,65, p <0,001; I² = 74%), але ця асоціація могла бути спричинена спотворюючим фактором, оскільки більші об'єми ураження білої речовини на МРТ незалежно пов'язані з гіршими тримісячними функціональними результатами.²⁰⁴

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з ураженнями білої речовини від легкого до помірного ступеня ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Помірна** ⊕⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** II

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з ураженнями білої речовини тяжкого ступеня ми радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** I?

Додаткова інформація. У спостережному дослідженні за участю 2485 пацієнтів, які отримували альтеплазу, тяжкі ураження білої речовини на КТ, визначені як оцінка 5 або 6 за шкалою Бленнова, були незалежно пов'язані з віддаленим паренхіматозним крововиливом (скориговане ВШ 6,79, 95% ДІ: 2,57–17,94), але не з паренхіматозними крововиливами чітко в межах ішемізованої ділянки (скориговане ВШ 1,45, 95% ДІ: 0,83–2,53).²⁰⁵ Інше дослідження, засноване на об'ємних оцінках уражень білої речовини на МРТ, підтвердило, що більший об'єм ураження білої речовини з поправкою на повний об'єм головного мозку асоціюється з віддаленим ВЧК, незалежно від глибокого або перивентрикулярного розташування уражень білої речовини.²⁰⁶

Таблиця 11. Профіль доказів GRADE для PICO 13.5.

Оцінка достовірності							Кількість пацієнтів		Ефект		Достовірність	Важливість
Кількість досліджень	Дизайн досліджень	Ризик упередженості	Неоднорідність	Опосередкованість	Неточність	Інші міркування	ВВТ альтеплазою	Відсутність ВВТ	Відносний (95% ДІ)	Абсолютний (95%)		
Сприятливий функціональний результат через три місяці												
4	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	серйозна ^a	не серйозна ^b	відсутні	376/1105 (34.0%)	323/1129 (28.6%)	ВШ 1.33 (1.05–1.67)	на 62 більше на 1000 (на 10-115 більше)	ПОМІРНА	КРИТИЧНА
сВЧК												
4	рандомізовані дослідження	не серйозний	не серйозна	серйозна ^a	не серйозна ^c	дуже сильний взаємозв'язок	87/1105 (7.9%)	15/1129 (1.3%)	ВШ 5.50 (2.49–12.13)	на 56 більше на 1000 (на 19-127 більше)	ВИСОКА	КРИТИЧНА

Примітка: Результати засновані на даних з досліджень NINDS, ECASS 1 і 2 та IST-3.

^a Цей результат відповідає наявності чи відсутності лейкоареозу. Тому він безпосередньо не стосується ситуації з пацієнтами з поширеним лейкоареозом.

^b Слід зазначити, що не було доказів того, що наявність лейкоареозу змінює вплив ВВТ на функціональний результат в IST-3 (P для взаємодії = 0,24).

^c У дослідженні IST-3 не було жодних доказів того, що наявність лейкоареозу значно змінює вплив ВВТ на сВЧК (P для взаємодії = 0,14).

PICO 13.6: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких наявна нерозірвана аневризма головного мозку?

Аналіз наявних доказів. Виявлення нерозірваних аневризм у гострій фазі інсульту стає все більш частим у міру збільшення використання візуалізації мозкової артерії. Даних про ВВТ у пацієнтів з нерозірваними аневризмами небагато. У систематичному огляді та метааналізі даних спостережень частота сВЧК серед 120 пацієнтів, які отримували альтеплазу для лікування гострого ішемічного інсульту та мали нерозірвані внутрішньочерепні аневризми, становила 6,7% (95% ДІ: 3,1–13,7%).²⁰⁷ Середній максимальний діаметр аневризм становив 4,3±2,7 мм. Ризик сВЧК не суттєво відрізнявся між пацієнтами з нерозірваними аневризмами та без них (ВР 1,60; 95% ДІ: 0,54–4,77, P = 0,40; I² = 22%). У цьому дослідженні не зафіксовано жодного випадку розриву аневризми мозкової артерії.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких наявна нерозірвана аневризма головного мозку, ми радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** †?

14. Інші супутні захворювання

PICO 14.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний ішемічний інсульт протягом останніх трьох місяців?

Аналіз наявних доказів. Пацієнти із супутніми захворюваннями, які, як вважається, мають підвищений ризик розвитку сВЧК або гіршого результату, були виключені з РКД ВВТ альтеплазою. Одним з таких прикладів є «ішемічний інсульт в анамнезі протягом останніх трьох місяців», який також використовувалася як критерій виключення в дослідженнях альтеплази при гострому інфаркті міокарда.¹²² У спостережному дослідженні альтеплази при гострому ішемічному інсульті 14 (1,5%) з 946 пацієнтів перенесли попередній інсульт протягом трьох місяців.¹⁴⁶ Ризик несприятливого результату (3–6 балів за шкалою mRS через три місяці) був незначно підвищений у цих пацієнтів (скориговане ВШ 4,07, 95% ДІ: 0,97–17,1). В аналізі реєстру SITS-EAST 249 (2%) з 13007 пацієнтів перенесли інсульт протягом попередніх трьох місяців, але він не був незалежно пов'язаний із несприятливим функціональним результатом, визначеним як показник 3–6 балів за шкалою mRS через три місяці (скориговане ВШ 0,74, 95% ДІ: 0,35–1,56) або сВЧК (скориговане ВШ 0,74, 95% ДІ: 0,35–1,56).²⁰⁸ Інші спостережні дослідження показали подібні результати.^{196,209-211} Крім того, велике дослідження з використанням адміністративних даних 36599 пацієнтів, які отримували альтеплазу, показало, що ішемічний інсульт протягом останніх трьох місяців не асоціювався з підвищеним ризиком розвитку ВЧК (скориговане ВШ 0,9, 95% ДІ: 0,6–1,4, P = 0,62), але був пов'язаний із підвищеним ризиком смерті (ВШ 1,5, 95% ДІ: 1,2–1,9, P = 0,001) та несприятливої ситуації при виписці з лікарні (ВШ 1,3, 95% ДІ: 1,0–1,7, P = 0,04).²¹² Нарешті, метааналіз спостережних досліджень, що включав 52631 пацієнтів, які отримували лікування альтеплазою, не виявив жодних доказів підвищеного ризику сВЧК, смерті або несприятливого

функціонального результату або смертності у 1,7% пацієнтів, які мали в анамнезі ішемічний інсульт протягом останніх трьох місяців.²¹³

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний ішемічний інсульт протягом останніх трьох місяців, існує недостатньо доказів для надання доказової рекомендації. Див. Експертну консенсусну заяву нижче.

Якість доказів: Дуже низька ⊕

Рівень рекомендації: -

Додаткова інформація. Вказані спостережні дослідження мають ряд обмежень. Відносно небагато пацієнтів мали ішемічний інсульт протягом попередніх трьох місяців, і багато досліджень не надавали даних про початкові характеристики цих пацієнтів. Важливо, що більшість досліджень не повідомляють про час після попереднього ішемічного інсульту, що виключає остаточні висновки про мінімальний інтервал часу, якого слід дотримуватися перед застосуванням ВВТ у таких пацієнтів.

Експертна консенсусна заява

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний ішемічний інсульт протягом останніх трьох місяців, дев'ять із дев'яти членів групи проголосували за внутрішньовенний тромболізис альтеплазою в окремих випадках, наприклад, у випадку невеликого інфаркту, інсульту, що виник більш ніж місяць тому або хороших показників клінічного відновлення.

РІСО 14.2: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких спостерігався судомний напад під час появи симптомів інсульту?

Аналіз наявних доказів. Судомний напад може бути початковим проявом інсульту, але пацієнти, що страждають від судом під час інсульту, були виключені з РКД ВВТ з кількох причин. По-перше, постіктальний стан може імітувати інсульт. По-друге, напади також можуть бути викликані іншими станами, крім інсульту, такими як структурні ураження головного мозку або метаболічні / інфекційні стани. По-третє, напад може призвести до травми голови, іноді неспостережуваної, що може збільшити ризик вторинного ВЧК.

Дані кількох спостережних досліджень свідчать про те, що ризик сВЧК є низьким у пацієнтів зі станами, які імітують інсульт,^{214 215} а також у пацієнтів із підозрою на гострий ішемічний інсульт із судомним нападом на початку інсульту.²¹⁶ У спостережному дослідженні 5581 пацієнтів, які отримували альтеплазу, 100 пацієнтів мали стани, які імітують інсульт (1,8%). Частота сВЧК у пацієнтів зі станами, які імітують інсульт становила 1,0% (95% ДІ: 0,0–5,0) порівняно з 7,9% (95% ДІ: 7,2–8,7) у пацієнтів з ішемічним інсультом.²¹⁴ Аналіз даних реєстрів інсульту також забезпечив впевненість, що ненавмисне введення альтеплази пацієнтам із судомами при появі симптомів, подібних до інсульту, не збільшує ризик сВЧК.²¹⁴ Однак завжди слід враховувати можливість травми голови як наслідок судомного нападу.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких спостерігався судомний напад під час появи симптомів інсульту і в яких немає підозри на наявність стану, який імітує інсульт, або на серйозну травму голови, ми радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: Дуже низька ⊕

Рівень рекомендації: Слабкий ↑?

Додаткова інформація. Вдосконалені методи візуалізації, такі як МРТ із DWI та очевидним коефіцієнтом дифузії (ADC) та перфузійна КТ, хоча й не використовуються в РКД, можуть бути корисними для розрізнення постіктального дефіциту та інсульту.^{217,218} Судоми можуть бути пов'язаними з тимчасовими перііктальними аномаліями при МРТ: а) дифузні аномалії зі змішаним зовнішнім виглядом з одночасним гострим цитотоксичним кортикальним набряком та вазогенним субкортикальним набряком без розподілу ураження судинної ділянки; б) посилення від звивини, що відбулося раніше, ніж очікується при гострому ішемічному інсульті; в) перфузійні дослідження з нормальним або збільшеним церебральним об'ємом крові (гіперперфузія) в епілептогенній ділянці під час іктальної фази та гіперперфузії під час постіктальної фази.

РІСО 14.3: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких наявне розшарування (дисекція) дуги аорти, сонної артерії або внутрішньомозкової артерії?

Аналіз наявних доказів. Більшість випадків розшарування (дисекції) дуги аорти у пацієнтів, які отримують ІВТ з альтеплазою, - це пацієнти з гострим інфарктом міокарда. У деяких з цих пацієнтів виникло подовження розшарування (дисекції) в ділянку перикарда, що призвело до тампонади серця та смерті.²¹⁹ У літературі є лише непідтвержені повідомлення про випадки у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які мали розшарування (дисекцію) дуги аорти та отримували лікування альтеплазою. Зареєстровані ускладнення включають тампонаду серця та внутрішньоплевральний крововилив.^{220,221} ВВТ у цих пацієнтів також може зменшити можливість виживання, приводячи до відкладення екстреної операції з лікування розшарування (дисекції) грудного відділу аорти.²²²

Розшарування (дисекція) позачерепної артерії не було специфічним критерієм виключення в РКД ВВТ порівняно з плацебо, але оскільки розшарування (дисекція) є рідкісним явищем, кількість рандомізованих пацієнтів, ймовірно, буде дуже низькою, й жодного конкретного аналізу підгруп не опубліковано. Кілька спостережних досліджень дають пряме порівняння ВВТ та відсутності ВВТ у пацієнтів із розшаруванням (дисекцією) артерії. Група з дослідження пацієнтів із розшаруванням (дисекцією) шийної артерії та ішемічним інсультом (Cervical Artery Dissection and Ischemic Stroke Patients, CADISP) опублікувала спостережне дослідження 616 пацієнтів з розшаруванням (дисекцією) позачерепної артерії, з яких 68 (11,0%) отримували альтеплазу (81% отримували ВВТ, а 19% - внутрішньоартеріальну альтеплазу).²²³ Після врахування ступеня тяжкості інсульту та статусу оклюзії великої судини ймовірність хорошого результату (0-2 бали за шкалою mRS) не відрізнялася між пацієнтами, які отримували альтеплазу, порівняно з контрольною групою (скориговане ВШ 0,95, 95% ДІ: 0,45-2,00). ВЧК спостерігався у 4 (5,9%) пацієнтів, які

отримували альтеплазу (всі вони мали безсимптомний характер), і у 3 (0,6%) пацієнтів, які не отримували альтеплазу (у двох з них безсимптомно). У невеликому одноцентровому дослідженні 46 пацієнтів з ішемічним інсультом внаслідок розшарування (дисекції) артерії, з яких 19 (41%) отримували лікування методом ВВТ, частка хороших результатів (0–2 балів за шкалою mRS) не суттєво відрізнялася між пацієнтами, які отримували ВВТ, або без нього (95% проти 82%; скориговане ВШ 5,49; 95% ДІ: 0,77–39,11).²²⁴ У неопублікованому аналізі підгрупи (n = 49) пацієнтів з розшаруванням (дисекцією) та оклюзією внутрішньої сонної артерії зі спостережного дослідження системного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом та оклюзією внутрішньої сонної артерії (Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and Internal Carotid ARtery Occlusion, ICARO)²²⁵ ВВТ (n = 26) не був суттєво пов'язаний із відмінним (0–1 балів за шкалою mRS) або хорошим (0–2 балів за шкалою mRS) результатом порівняно з відсутністю ВВТ (некориговане ВШ 2,11, 95% ДІ: 0,54–8,25 та 1,96, 95% ДІ: 0,60–6,35 відповідно).

В інших спостережних дослідженнях проводиться порівняння пацієнтів, які отримували ВВТ, з розшаруванням (дисекцією) та без нього. Метааналіз даних обстеження спостережних досліджень, який включав 180 пацієнтів із розшаруванням (дисекцією) шийної сонної артерії, показав, що летальність через три місяці та ризик сВЧК були подібними у пацієнтів із розшаруванням (дисекцією) та відповідних контрольних груп (показник смертності 7,3%, 95% ДІ: 3,7–13,9% проти 8,8%, 95% ДІ: 5,1–14,5% та показник сВЧК 3,3% 95% ДІ: 1,2–8,5% проти 5,9% 95% ДІ: 3,0–10,9%).²²⁶ Про подібні висновки повідомлялося в метааналізі 234 пацієнтів із супутнім розрашуванням позачерепної або внутрішньочерепної судини, які отримували альтеплазу.²²⁷ Відповідні показники сВЧК та смертності становили 2% (0–5%) та 4% (0–8%), що знижує оцінку безпечності альтеплази при гострому ішемічному інсульті, пов'язаному з розрашуванням.

Якість доказів на користь ВВТ у пацієнтів з ізольованим розшаруванням (дисекцією) шийної артерії було оцінено як низьку, оскільки, хоча розрашування позачерепної судини не було формальним критерієм виключення в базових РКД, пряме порівняння ВВТ та відсутності ВВТ у цій популяції засноване лише на спостережних дослідженнях із важливим ризиком упередженості відбору та показань, які спотворюють результати. Ми вирішили не проводити метааналіз цих досліджень через помітні відмінності в дизайні досліджень.

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з розшаруванням (дисекцією) дуги аорти ми не рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↓↓

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з ізольованими розшаруваннями (дисекціями) шийної артерії ми радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Слабкий** ↑?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з розшаруваннями (дисекціями) внутрішньомозкової артерії існує недостатньо доказів для надання рекомендації. Див. Експертну консенсусну заяву нижче.

Якість доказів: **Дуже низька** ⊕

Рівень рекомендації: -

Додаткова інформація. Наявність розшарування (дисекції) внутрішньочерепної артерії може призвести до субадвентіційного збільшення розмірів гематоми та збільшити ризик субарахноїдального крововиливу (особливо при локалізації у вертебробазилярному басейні) або внутрішньочерепної кровотечі у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом, які отримують антитромботичне та тромболітичне лікування.²²⁸

Експертна консенсуна заява

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з розшаруванням (дисекцією) внутрішньомозкової артерії 6 із 9 членів групи не радять внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

РІСО 14.4: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких був інфаркт міокарда протягом останніх трьох місяців?

Аналіз наявних доказів. Інфаркт міокарда протягом останніх трьох місяців не був критерієм виключення у проведених РКД, тому результати цих досліджень стосуються таких пацієнтів.

Однак існують повідомлення про випадки, що описують розрив міокарда, тампонаду серця або емболізацію шлуночкової тромбу після ВВТ при гострому ішемічному інсульті у пацієнтів, які нещодавно перенесли гострий інфаркт міокарда.²²⁹⁻²³¹ І навпаки, інші повідомлення про випадки описують успішне застосування ВВТ альтеплазою у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом та недавнім інфарктом міокарда. У систематичному огляді серії випадків, який включав 102 пацієнта, чотири (8,5%) із 47 пацієнтів, які отримували ВВТ, померли від підтвердженого або ймовірного розриву / тампонади серця, при тому всі пацієнти мали підгострий (>6 годин) інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST (STEMI) протягом тижня, що передував інсульту.²³² Це ускладнення виникло у 1 (1,8%) пацієнтів у групі, яка не отримувала лікування (P = 0,18). Жоден пацієнт, який не мав STEMI та отримував ВВТ альтеплазою, не мав серцевих ускладнень.

У пацієнтів, які не мають STEMI, ризик ускладнень нижчий, ніж у пацієнтів із трансмуральним STEMI, а серед випадків інфаркту з елевацією сегмента ST інфаркти передньої стінки характеризуються найвищим рівнем серцевих ускладнень.²³³ Серцеві ускладнення мають тенденцію до піку через 2–14 днів після інфаркту міокарда.²³⁴

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний підгострий (>6 годин) інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST протягом останніх семи днів, ми не радимо ВВТ.

Якість доказів: Дуже низька ⊕

Рівень рекомендації: Слабкий ↓?

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST більш ніж за тиждень – три місяці до появи симптомів інсульту, існує недостатньо доказів для надання рекомендації. Див. Експертну консенсусну заяву нижче.

Якість доказів: Дуже низька ⊕

Рівень рекомендації: -

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний інфаркт міокарда без елевації сегмента ST протягом останніх трьох місяців, ми радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою.

Якість доказів: Дуже низька ⊕

Рівень рекомендації: Слабкий ^{1?}

Додаткова інформація. ВВТ альтеплазою в дозі 1,1 мг/кг показаний пацієнтам із гострим (<6 годин) інфарктом міокарда. Отже, у рідкісних випадках гострого ішемічного інсульту, що ускладнює гострий інфаркт міокарда, може бути призначена альтеплаза, якщо відсутні інші протипоказання до ВВТ. Доза та часовий інтервал повинні відповідати рекомендаціям щодо ВВТ при гострому ішемічному інсульті, щоб мінімізувати ризик сВЧК.

Механічна тромбектомія може бути терапевтичною альтернативою бріджинг-терапії у пацієнтів з оклюзією великої судини та недавнім інфарктом міокарда.

Експертна консенсусна заява

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST від тижня до трьох місяців до появи симптомів інсульту, дев'ять із дев'яти членів групи радять ВВТ альтеплазою в конкретних ситуаціях. Показники, які слід враховувати, - це розмір інфаркту міокарда, чи проводилася реканалізаційна терапія при інфаркті міокарда, та ехокардіографічні дані.

PICO 14.5: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які мають інфекційний ендокардит?

Аналіз наявних доказів. Інсульт є найпоширенішим неврологічним ускладненням інфекційного ендокардиту, на який хворіє до 35% усіх пацієнтів.²³⁵ Гістопатологічні дослідження також припускають, що інфаркти головного мозку, спричинені септичними емболіями, особливо схильні до геморагічної трансформації в результаті септичного артеріїту з ерозією артеріальної стінки в судині реципієнта, з утворенням мікотичних аневризм або без них.²³⁶ Отже, є теоретичні підстави вважати, що ВВТ при гострому ішемічному інсульті внаслідок інфекційного ендокардиту буде пов'язаний із більш високим ризиком сВЧК.²²² У великому дослідженні, заснованому на адміністративних даних, порівнювали результати пацієнтів, які отримували ВВТ при гострому ішемічному інсульті з інфекційним ендокардитом (n = 222) та без нього (n = 134 048). Частота посттромболітичного ВЧК була значно вищою у пацієнтів з інфекційним ендокардитом, ніж у тих, хто його не мав (20% проти 6,5%, P = 0,006), а частка пацієнтів, яких було виписано додому / зі здатністю до самообслуговування була значно нижче у групі інфекційного ендокардиту (10% проти 37%, P = 0,01).²³⁷ Деякі дослідження також показали, що застосування альтеплази у пацієнтів із супутнім інфекційним ендокардитом може ускладнюватися мультифокальним ВЧК.^{238,239}

Рекомендація

Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з очевидним або підозрюваним діагнозом інфекційного ендокардиту ми не радимо внутрішньовенний тромболізис.

Якість доказів: **Низька** ⊕⊕

Рівень рекомендації: **Сильний** ↓↓

Обговорення

Ця настанова була розроблена відповідно до методології GRADE і має на меті допомогти лікарям у прийнятті рішень щодо ВВТ при гострому ішемічному інсульті. Вона включає сучасні наукові дані, які замінюють раніше опубліковані керівні принципи ESO та Каролінські оновлені рекомендації щодо лікування інсульту.^{1,240} Усі рекомендації та Експертні консенсусні заяви наведені в Таблиці 12.

По можливості, ми базували наші рекомендації на РКД чи метааналізі даних окремих учасників РКД, а не на спостережних дослідженнях, які більш схильні до упередженості та спотворення результатів. Ми виявили, що існують високоякісні докази для надання рекомендацій щодо часу лікування, пацієнтів різного віку та тяжкості інсульту, засновані на аналізі даних окремих учасників усіх досліджень ВВТ альтеплазою на сьогоднішній день.

Ми вирішили надати окремі рекомендації для пацієнтів із невідомим часом появи симптомів та пацієнтів із відомим часом появи симптомів інсульту більше 4,5 годин, оскільки ми вважаємо, що вони відповідають двом різним клінічним сценаріям. Багато пацієнтів з інсультом при пробудженні можуть мати дійсно «справжній» інсульт з часом від початку менш ніж 4,5 години.^{31,32} Отже, з патофізіологічної точки зору ця ситуація помітно відрізняється від інсультів тривалістю понад 4,5 години. Крім того, згідно з нашим досвідом, інформація про те, відомий чи невідомий час появи симптомів, як правило, є доступною, коли пацієнт прибуває до лікарні. На підставі результатів метааналізу даних окремих учасників РКД⁴⁶ ми рекомендуємо ВВТ у пацієнтів із невідомим часом появи симптомів інсульту, вибраних за допомогою сучасних методів візуалізації (невідповідність DWI-FLAIR або невідповідність ядра/гіперперфузії). Подовження часового інтервалу понад 4,5 години від відомого часу появи симптомів також можливе, якщо перфузійно-дифузійна МРТ або перфузійна КТ показують потенційно відновлювану тканину мозку. Однак не завжди доступні термінові сучасні методи візуалізації головного мозку, що може обмежити негайне застосування цих рекомендацій. Більше того, нещодавні дослідження в розширеному часовому інтервалі - EXTEND та ECASS-4 - виключали пацієнтів, для яких планувалася механічна тромбектомія, що може додатково зменшити кількість пацієнтів, придатних для ВВТ, протягом часового інтервалу понад 4,5 години. Незважаючи на те, що існує кілька високоякісних досліджень, якими керується практика, 29 із 40 рекомендацій базуються на низькій або дуже низькій якості доказів. Ці рекомендації впливали з метааналізу невеликих досліджень, одиничних середніх рандомізованих досліджень або спостережних досліджень. Хоча тенектеплаза має низку потенційних переваг, залишається невизначеним, чи має вона не меншу ефективність порівняно з альтеплазою для всіх пацієнтів з гострим ішемічним інсультом. Тим не менше, ми знайшли докази низької якості, що дозволяють надавати перевагу тенектеплазі над альтеплазою у пацієнтів з оклюзією великої судини, які є кандидатами на механічну тромбектомію.

Перевагами цих настанов є системний підхід до пошуку літератури та рекомендації GRADE. Однак багато запитань, поставлених перед робочою групою з розробки даного модуля настанов, стосувалися конкретних підгруп пацієнтів із різними клінічними

характеристиками або тих, хто приймав певні препарати з самого початку. У багатьох із цих пацієнтів є клінічні невизначеності щодо співвідношення користі та шкоди від ВВТ. Однак за відсутності досліджень, які б випадковим чином розподіляли учасників цих підгруп для виконання ВВТ або контролю, точні ефекти лікування невідомі. Було б помилкою трактувати помірковано вищий ризик сВЧК після ВВТ як причину не лікувати таких пацієнтів, оскільки користь альтеплази не була аналогічно кількісно визначена. Отже, майже для всіх пацієнтів найкращим прогнозом ефекту ВВТ є середній пацієнт, який лікувався на той момент у рандомізованому дослідженні, а не пацієнт із дуже схожими характеристиками зі спостережного дослідження. Однак із практичних міркувань РКД можуть відповісти не на всі питання щодо ВВТ, які залишилися. Багатоцентрові реєстри пропонують спостережні докази, які могли б сприяти нашим знанням про ВВТ, особливо коли вони є репрезентативними для всіх пацієнтів, які отримали лікування.

Для підтримки лікарів у прийнятті практичних рішень у спеціальному абзаці наводяться консенсусні експертні заяви. За необхідності ці думки систематично збиралися як опитування. Приблизно три чверті цих опитувань (13/17) призвели до хорошої згоди між 7–9 із 9 членів групи. Думки членів групи щодо решти питань значно різнились. Рекомендації з дуже низьким рівнем доказовості та низьким рівнем згоди серед експертів стосувалися ВВТ перед тромбектомією при інсульті при пробудженні або ішемічному інсульті тривалістю 4,5–9 годин, особливо у тих пацієнтів, які безпосередньо потрапляли до центру, здатного до проведення тромбектомії.

Наступним пріоритетом досліджень тромболізишу є те, як широко застосовувати його в групах населення з найбільшою потребою – це пацієнти в тих районах, де спостерігаються найвищі показники рівня частоти інсульту та найменший рівень використання тромболізишу. Для цього знадобляться методи для якомога швидшого та найпростішого прийняття рішень щодо ВВТ та усунення певних бар'єрів, пов'язаних із початковими критеріями виключення, які не підтверджуються поточними рандомізованими або спостережними доказами. Дослідження впровадження, навчання, подальше підвищення рівня безпеки ВВТ, зниження вартості тромболітичних препаратів та розподіл ресурсів для лікування інсульту в районах Європи з найвищою частотою інсультів, швидше за все, дадуть найбільшу віддачу від інвестицій.

Таблиця 12. Зведені питання PICO, доказові рекомендації та експертні консенсусні заяви.

Тема/Питання PICO	Рекомендація	Експертна консенсусна заява
Часовий інтервал 0-4,5 години 1.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність внутрішньовенного тромболізісу, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультom тривалістю <4,5 годин?	Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультom тривалістю <4,5 годин ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою. Якість доказів: Висока ⊕⊕⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ↑↑	
Часовий інтервал 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів) проста (неконтрастна) КТ 2.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність внутрішньовенного тромболізісу, у пацієнтів із	Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультom тривалістю від 4,5 до 9 годин (відомий час появи симптомів) та з відсутністю візуалізації головного мозку іншим методом, ніж проста (неконтрастна) КТ, ми не рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс.	

<p>гострим ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів), відібраних за допомогою простої (неконтрастної) КТ?</p>	<p>Якість доказів: Помірна ⊕⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ⊕⊕</p>	
<p>Часовий інтервал 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів), невідповідність перфузії 3.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболісис альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність внутрішньовенного тромболісису, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів) і з невідповідністю ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ?</p>	<p>Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів) з невідповідністю ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ*, у яких механічна тромбектомія або протипоказана, або не планується, ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболісис альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Низька ⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ⊕⊕</p> <p>*В метааналізі даних окремих учасників досліджень, проведеному Campbell et al.,³⁴ невідповідність ядра/гіперперфузії оцінювалася за допомогою програмного забезпечення для автоматизованої обробки та визначається так: - об'єм ядра інфаркту** <70 мл - об'єм критичної гіперперфузії† / об'єм ядра інфаркту >1,2 - об'єм невідповідності >10 мл. **регіонарна швидкість мозкового кровотоку (rCBF) <30% (перфузійна КТ) або вимірюваний коефіцієнт дифузії (ADC) <620 мкм²/с (дифузійна МРТ) †Tmax >6 с (перфузійна КТ або перфузійна МРТ)</p>	<p>Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів) і без невідповідності ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ 9 із 9 членів групи радять не виконувати ВВТ альтеплазою.</p> <p>Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів), госпіталізованих безпосередньо до центру з можливістю виконання тромбектомії, з невідповідністю ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ, у яких є показання для механічної тромбектомії, члени групи не змогли досягти консенсусу стосовно того, чи потрібно виконувати внутрішньовенний тромболісис перед проведенням механічної тромбектомії.</p> <p>Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів), госпіталізованих до центру без можливості виконання тромбектомії, з невідповідністю ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ, у яких є показання для механічної тромбектомії, 6 із 9 членів групи радять виконувати внутрішньовенний тромболісис перед проведенням механічної тромбектомії.</p>
<p>Інсульт при пробудженні від сну / Невідомий час появи симптомів 4.1 Чи призводить внутрішньовенний тромболісис альтеплазою до кращого функціонального результату, ніж відсутність внутрішньовенного тромболісису, у пацієнтів з ішемічним інсультом при пробудженні від сну / якщо час появи симптомів невідомий?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, яких востаннє бачили здоровими більше 4,5 годин тому, у яких наявна невідповідність DWI та FLAIR при МРТ і у яких механічна тромбектомія або протипоказана, або не планується, ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболісис альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Висока ⊕⊕⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ⊕⊕</p> <p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, у яких наявна невідповідність ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ* до 9 годин від середини сну і у яких механічна тромбектомія</p>	<p>Для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, госпіталізованих безпосередньо до центру з можливістю виконання тромбектомії, які могли б бути придатними як для ВВТ, так і для механічної тромбектомії, 6 із 9 членів групи радять виконувати ВВТ перед проведенням МТ.</p> <p>Для пацієнтів з гострим ішемічним інсультом при пробудженні від сну, госпіталізованих до центру без можливості виконання тромбектомії, які могли б бути придатними як для ВВТ, так і для механічної тромбектомії, 7 із 9 членів групи радять виконувати ВВТ перед проведенням МТ.</p>

	<p>або протипоказана, або не планується, ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Помірна ⊕⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Сильний ↑↑</p> <p>*В метааналізі даних окремих учасників досліджень тромболізісу при інсульті з невідомим часом початку⁴⁶ невідповідність ядра/гіперперфузії оцінювалася за допомогою програмного забезпечення для автоматизованої обробки та визначається так:</p> <ul style="list-style-type: none"> - об'єм ядра інфаркту** <70 мл - об'єм критичної гіперперфузії† / об'єм ядра інфаркту >1,2 - об'єм невідповідності >10 мл. <p>**регіонарна швидкість мозкового кровотоку (rCBF) <30% (перфузійна КТ) або вимірюваний коефіцієнт дифузії (ADC) <620 мкм²/с (дифузійна МРТ)</p> <p>†Tmax >6 с (перфузійна КТ або перфузійна МРТ).</p>	
<p>Тенектеплаза – відсутність оклюзії великої судини</p> <p>5.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізіс тенектеплазою до кращого функціонального результату, ніж внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, яким не показана тромбектомія, ми радимо надавати пріоритет внутрішньовенному тромболізісу альтеплазою порівняно із внутрішньовенним тромболізісом тенектеплазою. Щодо пацієнтів з показаннями для механічної тромбектомії див. пункт 5.2.</p> <p>Якість доказів: Низька ⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Слабкий ↑?</p>	
<p>Тенектеплаза – оклюзія великої судини</p> <p>5.2: Чи призводить внутрішньовенний тромболізіс тенектеплазою до кращого функціонального результату, ніж внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою, у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та оклюзією великої судини, які є кандидатами на механічну тромбектомію та для яких розглядається можливість внутрішньовенного тромболізісу перед проведенням тромбектомії?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та оклюзією великої судини, які є кандидатами на механічну тромбектомію та для яких розглядається можливість внутрішньовенного тромболізісу перед проведенням тромбектомії, ми радимо надавати пріоритет внутрішньовенному тромболізісу тенектеплазою в дозі 0,25 мг/кг порівняно із внутрішньовенним тромболізісом альтеплазою в дозі 0,9 мг/кг.</p> <p>Якість доказів: Низька ⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Слабкий ↑?</p>	
<p>Низькі дози альтеплази</p> <p>6.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізіс низькою дозою альтеплази до не</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких є показання для внутрішньовенного тромболізісу,</p>	

<p>менш ефективного (не гіршого) функціонального результату порівняно зі стандартною дозою альтеплази у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?</p>	<p>ми рекомендуємо надавати перевагу стандартній дозі альтеплази (0,9 мг/кг) порівняно з альтеплазою в низькій дозі.</p> <p>Якість доказів: Висока ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Сильний ↑↑</p>	
<p>Супутня антитромбоцитарна терапія 7.1: Чи призводять антитромбоцитарні препарати, які даються додатково до внутрішньовенного тромболізу, до кращого функціонального результату порівняно тільки з ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин ми рекомендуємо не застосовувати антитромбоцитарних препарати протягом 24 годин після внутрішньовенного тромболізу порівняно із застосуванням антитромбоцитарних препаратів в якості супутньої терапії внутрішньовенного тромболізу альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Низька ⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Сильний ↓↓</p>	
<p>Сонотромболізіс 7.2: Чи призводить використання додаткового ультразвуку при ВВТ до кращого функціонального результату порівняно тільки з ВВТ у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин ми не рекомендуємо використання додаткового ультразвуку у пацієнтів, які отримують внутрішньовенний тромболізіс.</p> <p>Якість доказів: Низька ⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Сильний ↓↓</p>	
<p>Старечий вік, поліморбідність, стареча астения, попередня інвалідність 8.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів віком старше 80 років із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?</p>	<p>Для пацієнтів віком старше 80 років із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Висока ⊕⊕⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Сильний ↑↑</p>	<p>Дев'ять із дев'яти членів групи вважають, що тільки вік не повинен бути обмежуючим фактором для ВВТ, навіть в інших ситуаціях, охоплених цими настановами (наприклад, інсульт при пробудженні, ішемічний інсульт тривалістю 4,5-9 годин (відомий час появи симптомів) з невідповідністю ядра/гіперперфузії при КТ або МРТ; інсульт легкого ступеня з інвалідизуючими симптомами).</p>
<p>8.2: Чи призводить внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів, які мають поліморбідність, старечу астению або попередню інвалідність, із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин із поліморбідністю, старечою астениею або інвалідністю до інсульту ми радимо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Дуже низька ⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Слабкий !?</p>	
<p>Інсульт легкого ступеня (інвалідизуючий)</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інвалідизуючим</p>	

<p>9.1: Чи призводить внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізісу у пацієнтів із гострим ішемічним інвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин?</p>	<p>інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою. Якість доказів: Помірна ⊕⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ↑↑</p>	
<p>Інсульти легкого ступеня (неінвалідизуючий) 9.2: Чи призводить внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізісу у пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин ми радимо не використовувати внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою. Щодо пацієнтів з інсультом легкого ступеня та оклюзією великої судини перегляньте розділ нижче (PICO 9.3). Якість доказів: Помірна ⊕⊕⊕ Рівень рекомендації: Слабкий !?</p>	
<p>9.3: Чи призводить внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізісу у пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин з доведеною оклюзією великої судини?</p>		<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним неінвалідизуючим інсультом легкого ступеня тривалістю <4,5 годин з доведеною оклюзією великої судини 6 із 8 членів групи радять внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.</p>
<p>Швидке покращення симптомів 9.4: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізісу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та із швидким покращенням неврологічних симптомів?</p>		<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та швидким покращенням неврологічних симптомів, які все ж є інвалідизуючими, 8 із 9 членів групи радять внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою. Група погодилася, що рішення про лікування повинно ґрунтуватися на клінічному стані під час госпіталізації та що очікування на зникнення симптомів не є виправданим.</p>
<p>Інсульти тяжкого ступеня 10.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізісу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тяжкого ступеня тривалістю <4,5 годин?</p>	<p>Для пацієнтів із клінічно тяжким гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою. Якість доказів: Помірна ⊕⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ↑↑ Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, який визначений тяжким за ступенем ранніх ішемічних змін на КТ, ми припускаємо, що внутрішньовенний тромболізіс</p>	<p>Сім із дев'яти членів групи проголосували за внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою в обраних пацієнтів із тяжким інсультом, пов'язаним з радіологічними ознаками великого інфаркту (наприклад, ранні ішемічні зміни більше 1/3 басейну середньої мозкової артерії або оцінка <7 балів за шкалою ASPECTS на простій (неконтрастній) КТ). Критерії відбору пацієнтів можуть включати придатність для альтернативної стратегії реперфузії (механічна</p>

	альтеплазою можна розглядати в обраних випадках (див. Експертну консенсусну заяву). Якість доказів: Дуже низька ⊕ Рівень рекомендації: Слабкий †?	тромбектомія), результати візуалізації сучасними методами (значна невідповідність ядра/гіпоперфузії), час від появи симптомів, ступінь ураження білої речовини, інші протипоказання для ВВТ та інвалідність до інсульту.
Високий артеріальний тиск при госпіталізації 11.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин із постійно підвищеним артеріальним тиском понад 185/110 мм рт. ст., незважаючи на антигіпертензивну терапію?	Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та постійно підвищеним систолічним артеріальним тиском >185 мм рт. ст. чи діастолічним артеріальним тиском >110 мм рт. ст., незважаючи на антигіпертензивну терапію, ми не радимо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою. Якість доказів: Дуже низька ⊕ Рівень рекомендації: Сильний ††	
11.2: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з підвищеним артеріальним тиском понад 185/110 мм рт. ст., який згодом був знижений до рівня менше 185/110 мм рт. ст.?	Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та систолічним артеріальним тиском >185 мм рт. ст. або діастолічним артеріальним тиском >110 мм рт. ст., який згодом був знижений до <185 та <110 мм рт. ст., ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою. Якість доказів: Низька ⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ††	
Гіпертензія до інсульту 11.3: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з гіпертензією до інсульту?	Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та відомою гіпертензією до інсульту ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою. Якість доказів: Помірна ⊕⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ††	
Високий рівень глюкози при госпіталізації 11.4 Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з рівнем глюкози в крові >22,2 ммоль/л (>400 мг/дл)?	Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з рівнем глюкози в крові понад 22,2 ммоль/л (400 мг/дл) ми радимо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою. Якість доказів: Дуже низька ⊕ Рівень рекомендації: Слабкий †? Внутрішньовенний тромболізіс не повинен заважати застосуванню терапії інсуліном у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом із високим рівнем глюкози в крові. ¹⁴⁴	
Цукровий діабет 11.5: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого	Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та відомим цукровим	

<p>функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та відомим цукровим діабетом?</p>	<p>діабетом ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою. Якість доказів: Помірна ⊕⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ↑↑</p>	
<p>Антитромбоцитарні препарати до інсульту 12.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують антитромбоцитарні препарати?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовували моно- або подвійну антиагрегантну терапію до настання інсульту, ми радимо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою. Якість доказів: Низька ⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ↑↑</p>	
<p>Антикоагулянти до інсульту (АВК) 12.2: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують антагоністи вітаміну К?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують антагоністи вітаміну К та мають МНВ $\leq 1,7$, ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис альтеплазою. Якість доказів: Низька ⊕⊕ Рівень рекомендації: Сильний ↑↑</p> <p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують антагоністи вітаміну К та мають МНВ $> 1,7$, ми не рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис. Якість доказів: Дуже низька ⊕ Рівень рекомендації: Сильний ↓↓</p> <p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують антагоністи вітаміну К та для яких невідомі результати аналізу коагулограми, ми не рекомендуємо внутрішньовенний тромболізис. Якість доказів: Дуже низька ⊕ Рівень рекомендації: Сильний ↓↓</p>	
<p>Антикоагулянти до інсульту (НОАКи) 12.3: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовували НОАКи протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту, і для яких немає конкретних аналізів коагулограми (наприклад, калібрована активність анти-Ха для інгібіторів</p>	<p>Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовували НОАКи протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту і які мають анти-Ха активність <0,5 Од/мл (для інгібіторів фактора Ха) або тромбіновий час <60 с (для прямих</p>

інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовують НОАКи?	<p>фактора Ха, тромбіновий час для дабігатрану або концентрації НОАКів у крові) ми не радимо внутрішньовенний тромболізіс.</p> <p>Якість доказів: Дуже низька ⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Сильний ↓↓</p>	<p>інгібіторів тромбіну), 7 із 9 членів групи радять ВВТ альтеплазою.</p> <p>Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовували дабігатран протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту, 8 із 9 членів групи радять комбінацію ідаруцизумабу та внутрішньовенного тромболізісу альтеплазою порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізісу.</p> <p>Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які застосовували інгібітори фактора Ха протягом останніх 48 годин до появи симптомів інсульту, 9 із 9 членів групи не радять комбінацію андексанету та внутрішньовенного тромболізісу альтеплазою порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізісу.</p>
<p>Низька кількість тромбоцитів</p> <p>13.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізісу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які мають низьку кількість тромбоцитів?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з відомою кількістю тромбоцитів $<100 \times 10^9/\text{л}$ ми не радимо внутрішньовенний тромболізіс.</p> <p>Якість доказів: Дуже низька ⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Слабкий !?</p> <p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з невідомою кількістю тромбоцитів до початку внутрішньовенного тромболізісу, якщо відсутні причини для очікування аномальних значень, ми рекомендуємо розпочати внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою в очікуванні результатів лабораторних аналізів.</p> <p>Якість доказів: Дуже низька ⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Сильний ↑↑</p>	
<p>Нещодавня травма або хірургічна операція</p> <p>13.2: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізісу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявна нещодавня травма, хірургічна операція або біопсія?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які перенесли велику хірургічну операцію в місці, яке не піддається стисканню, де кровотеча ймовірно призведе до значного крововиливу (наприклад, живіт, грудна клітка, череп, добре васкуляризовані тканини або велика артерія) протягом попередніх 14 днів, ми не рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс.</p>	

	<p>Якість доказів: Дуже низька ⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Сильний ↓↓</p>	
<p>Внутрішньочерепний крововилив в анамнезі</p> <p>13.3: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний внутрішньочерепний крововилив?</p>		<p>Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний внутрішньочерепний крововилив, 8 із 9 членів групи радять ВВТ альтеплазою в окремих випадках. Наприклад, внутрішньовенний тромболіс можна розглянути, якщо з моменту крововиливу минуло багато часу, або за наявності не рецидивуючих або вилікуваних основних причин крововиливу (наприклад, травма, субарахноїдальний крововилив з подальшим ендovasкулярним або хірургічним видаленням аневризми або використанням специфічних антитромботичних препаратів).</p>
<p>Мікрокрововиливи</p> <p>13.4: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких наявні церебральні мікрокрововиливи?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких кількість церебральних мікрокрововиливів є невідомою або малою (наприклад, <10), ми радимо внутрішньовенний тромболіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Низька ⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Слабкий †?</p> <p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких раніше було відомо про велику кількість церебральних мікрокрововиливів (наприклад, >10), ми не радимо внутрішньовенний тромболіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Низька ⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Слабкий †?</p>	<p>Для пацієнтів з ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин 9 із 9 членів групи не радять систематичний скринінг методом МРТ для оцінки кількості церебральних мікрокрововиливів до прийняття терапевтичного рішення стосовно внутрішньовенного тромболізу.</p>
<p>Ураження білої речовини</p> <p>13.5: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких наявні ураження білої мозкової речовини?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з ураженнями білої речовини від легкого до помірного ступеня ми рекомендуємо внутрішньовенний тромболіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Помірна ⊕⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Сильний ††</p> <p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з ураженнями білої речовини тяжкого ступеня ми радимо внутрішньовенний тромболіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Низька ⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Слабкий †?</p>	

<p>Аневризма головного мозку 13.6: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких наявна нерозірвана аневризма головного мозку?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких наявна нерозірвана аневризма головного мозку, ми радимо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Дуже низька ⊕ Рівень рекомендації: Слабкий †?</p>	
<p>Ішемічний інсульт в анамнезі 14.1: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний ішемічний інсульт протягом останніх трьох місяців?</p>		<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний ішемічний інсульт протягом останніх трьох місяців, дев'ять із дев'яти членів групи проголосували за внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою в окремих випадках, наприклад, у випадку невеликого інфаркту, інсульту, що виник більш ніж місяць тому або хороших показників клінічного відновлення.</p>
<p>Судомний напад 14.2: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких спостерігався судомний напад під час появи симптомів інсульту?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких спостерігався судомний напад під час появи симптомів інсульту і в яких немає підозри на наявність стану, який імітує інсульт, або на серйозну травму голови, ми радимо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Дуже низька ⊕ Рівень рекомендації: Слабкий †?,</p>	
<p>Розшарування (дисекція) 14.3: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких наявне розшарування (дисекція) дуги аорти, сонної артерії або внутрішньомозкової артерії?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з розшаруванням (дисекцією) дуги аорти ми не рекомендуємо внутрішньовенний тромболізіс.</p> <p>Якість доказів: Дуже низька ⊕ Рівень рекомендації: Сильний ↓↓</p> <p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з ізольованими розшаруваннями (дисекціями) шийної артерії ми радимо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Низька ⊕⊕ Рівень рекомендації: Слабкий †?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з розшаруванням (дисекцією) внутрішньомозкової артерії 6 із 9 членів групи не радять внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.</p>
<p>Інфаркт міокарда 14.4: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин,</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний підгострий (>6 годин) інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST протягом останніх семи днів, ми не радимо ВВТ.</p> <p>Якість доказів: Дуже низька ⊕</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які перенесли інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST від тижню до трьох місяців до появи симптомів інсульту, дев'ять із дев'яти членів групи радять ВВТ альтеплазою в конкретних ситуаціях. Показники, які слід</p>

<p>у яких був інфаркт міокарда протягом останніх трьох місяців?</p>	<p>Рівень рекомендації: Слабкий ↓?</p> <p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, у яких в анамнезі наявний інфаркт міокарда без елевації сегмента ST протягом останніх трьох місяців, ми радимо внутрішньовенний тромболізіс альтеплазою.</p> <p>Якість доказів: Дуже низька ⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Слабкий ↑?</p>	<p>враховувати, - це розмір інфаркту міокарда, чи проводилася реканалізаційна терапія при інфаркті міокарда, та ехокардіографічні дані.</p>
<p>Інфекційний ендокардит 14.5: Чи призводить ВВТ альтеплазою до кращого функціонального результату порівняно з відсутністю внутрішньовенного тромболізісу у пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин, які мають інфекційний ендокардит?</p>	<p>Для пацієнтів із гострим ішемічним інсультом тривалістю <4,5 годин та з очевидним або підозрюваним діагнозом інфекційного ендокардиту ми не радимо внутрішньовенний тромболізіс.</p> <p>Якість доказів: Низька ⊕⊕</p> <p>Рівень рекомендації: Сильний ↓↓</p>	

Резюме простою мовою

Пацієнтів з інсультом внаслідок наявності тромбів в артеріях головного мозку («ішемічний інсульт») можна лікувати за допомогою препаратів, що розчиняють тромби, які називаються «тромболітики». Розчиняючи тромби, тромболітичні препарати покращують кровопостачання мозку та призводять до кращого відновлення пацієнтів. Однак тромболітичні препарати можуть спричинити кровотечу в головний мозок, що може призвести до наростання інвалідності або смерті. Тромболітичний препарат, який найчастіше застосовують при ішемічному інсульті, називається альтеплаза. Автори настанови дають рекомендації щодо застосування тромболітичних препаратів, що вводяться у вену, пацієнтам із гострим ішемічним інсультом.

Настанова містить сорок рекомендацій. Найважливішими рекомендаціями є такі:

1. Необхідно лікувати хворих на ішемічний інсульт альтеплазою, якщо таке лікування можна розпочати протягом 4,5 годин від появи симптомів. На момент лікування симптоми інсульту повинні бути інвалідизуючими. Вік пацієнта не має значення.
2. Для відбору пацієнтів для лікування альтеплазою слід застосовувати сучасні методи візуалізації головного мозку (магнітно-резонансну томографію або перфузійну КТ), якщо пацієнти поступають у період від 4,5 до 9 годин після появи симптомів або якщо інсульт спостерігається під час пробудження від сну.
3. Уникати лікування низькими дозами альтеплази або додавання ультразвуку або негайного додавання антитромбоцитарних препаратів до альтеплази, оскільки ці методи лікування не дають більше шансів вижити без інвалідності.
4. Якщо пацієнт з ішемічним інсультом міг би лікуватися альтеплазою, не уникайте лікування, якщо пацієнт:
 - має в анамнезі високий артеріальний тиск, діабет, перенесений раніше інсульт або інфаркт міокарду;
 - приймає антитромбоцитарні препарати, такі як АСК;
 - на момент інсульту має високий рівень глюкози в крові або епілептичний судомний напад (якщо діагноз інсульт є підтвердженим) або розшарування (дисекцію) сонної артерії;
 - раніше проходив нейровізуалізацію головного мозку, під час якої було виявлено нерозірвану аневризму судин головного мозку або <10 мікрокрововиливів, або ураження «білої речовини» мозку;
 - раніше мав крововилив у головний мозок через причину, яка навряд чи повториться.
5. Загалом слід уникати лікування альтеплазою, якщо пацієнт з ішемічним інсультом приймає препарати, які розріджують кров, такі як «прямі пероральні антикоагулянти» або варфарин, за винятком випадку, якщо:
 - Пацієнт приймає варфарин, а відоме МНВ (параметр коагулограми) складає <1,7.
 - Пацієнту було призначено «прямий пероральний антикоагулянт» (такий як апіксабан, дабігатран, ривароксабан, ендоксабан), але він не приймав препарат протягом 48 годин до інсульту.
6. Загалом слід уникати лікування альтеплазою, якщо пацієнт нещодавно переніс велике хірургічне втручання, серйозну травму, інфекцію клапанів серця (ендокардит) або розшарування (дисекцію) аорти. Якщо відомо, що у пацієнта спостерігається більше десяти мікрокрововиливів або дуже низький рівень тромбоцитів у крові, лікування слід уникати, але в очікуванні результатів аналізів крові або додаткових сканувань головного мозку не слід затягувати лікування.

7. Можна надавати перевагу альтернативному тромболітичному препарату, тенектеплазі, порівняно з альтеплазою перед проведенням процедури вилучення тромба (тромбектомії), але його роль для лікування всіх пацієнтів невизначена.
8. Коли артеріальний тиск знижено до менше 185 мм рт. ст. (систоличний) або 110 мм рт. ст. (діастолічний), альтеплазу можна вводити безпечно.

Основні рекомендації підтверджувалися доказами високої та середньої якості. За винятком віку та тяжкості інсульту, існували слабкі докази на користь введення альтеплази в дуже конкретних ситуаціях.

Список використаної літератури

1. European Stroke Organisation. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack. *Cerebrovasc Dis* 2008; 25: 457–507.
2. Hart JT. The inverse care law. *Lancet* 1971; 1: 405–412.
3. Aguiar de Sousa D, von Martial R, Abilleira S, et al. Access to and delivery of acute ischaemic stroke treatments: a survey of national scientific societies and stroke experts in 44 European countries. *Eur Stroke J* 2019; 4:13–28.
4. Ntaios G, Bornstein NM, Caso V, et al.; European Stroke Organisation. The European stroke organization guidelines: a standard operating procedure. *Int J Stroke* 2015; 10 Suppl A100: 128–135.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, et al. GRADE guidelines: a new series of articles in the journal of clinical epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011; 64: 380–382.
6. Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD000213
7. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.0 (updated July 2019)*, www.training.cochrane.org/handbook (accessed 21 August 2020).
8. Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384:1929–1935.
9. IST-3 collaborative group. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 2352–2363.
10. Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaboration. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis. *Lancet Neurol* 2016; 15: 925–933.
11. IST-3 Collaborative Group. Effect of thrombolysis with alteplase within 6 h of acute ischaemic stroke on longterm outcomes (the third international stroke trial [IST-3]): 18-month follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2013; 12: 768–776.
12. Berge E, Cohen G, Roaldsen MB, et al.; IST-3 Collaborative Group. Effects of alteplase on survival after ischaemic stroke (IST-3): 3 year follow-up of a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1028–1034.
13. Alper BS, Foster G, Thabane L, et al. Thrombolysis with alteplase 3–4.5 hours after acute ischaemic stroke: trial reanalysis adjusted for baseline imbalances. *BMJ Evid Based Med* 2020; 25: 168–171.
14. Turc G, Bhogal P, Fischer U, et al. European Stroke Organisation (ESO) – European society for minimally invasive neurological therapy (ESMINT) guidelines on mechanical thrombectomy in acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2019; 4: 6–12.
15. Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al.; DIRECT-MT Investigators. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *N Engl J Med* 2020; 382: 1981–1993.
16. Nogueira RG and Tsivgoulis G. Large vessel occlusion strokes after the DIRECT-MT and SKIP trials: is the alteplase syringe half empty or half full? *Stroke* 2020; 51:3182–3186.

17. NINDS rtPA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995; 333: 1581–1587.
18. Barow E, Boutitie F, Cheng B, et al.; WAKE-UP Investigators. Functional outcome of intravenous thrombolysis in patients with lacunar infarcts in the WAKE-UP trial. *JAMA Neurol* 2019; 76: 641–649.
19. Mair G, von Kummer R, Adami A, et al. Arterial obstruction on computed tomographic or magnetic 54 European Stroke Journal 0(0) resonance angiography and response to intravenous thrombolytics in ischemic stroke. *Stroke* 2017; 48:353–360.
20. Fiebach JB, Galinovic I, Boutitie F, et al. Large vessel occlusion does not modify treatment effects of intravenous alteplase in the WAKE-UP trial. In: European Stroke Organisation conference, Milan, Italy, 22–24 May 2019.
21. Clark WM, Albers GW, Madden KP, et al. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke study investigators. *Stroke* 2000; 31: 811–816.
22. Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset. The ATLANTIS study: a randomized controlled trial. Alteplase thrombolysis for acute noninterventional therapy in ischemic stroke. *JAMA* 1999; 282: 2019–2026.
23. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European cooperative acute stroke study (ECASS). *JAMA* 1995; 274: 1017–1025.
24. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). second European-Australasian acute stroke study investigators. *Lancet* 1998; 352: 1245–1251.
25. Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 299–309.
26. Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al.; Stroke Thrombolysis Trialists’ Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials. *Stroke* 2016; 47: 2373–2379.
27. Hacke W, Lyden P, Emberson J, et al.; Stroke Thrombolysis Trialists’ Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke according to criteria defining the European union and United States marketing authorizations: individual-patient-data meta-analysis of randomized trials. *Int J Stroke* 2018; 13: 175–189.
28. Fulton RL, Lees KR, Bluhmki E, et al.; VISTA Collaboration and ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET Investigators. Selection for delayed intravenous alteplase treatment based on a prognostic score. *Int J Stroke* 2015; 10: 90–94.
29. Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al.; EXTEND Investigators. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–1803.
30. Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, et al.; ECASS-4 Study Group. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection. *Int J Stroke* 2019; 14: 483–490.
31. Fink JN, Kumar S, Horkan C, et al. The stroke patient who woke up: clinical and radiological features, including diffusion and perfusion MRI. *Stroke* 2002; 33: 988–993.
32. Rimmele DL and Thomalla G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option – an update. *Front Neurol* 2014; 5: 35.
33. Ogata T, Christensen S, Nagakane Y, et al.; EPITHET and DEFUSE Investigators. The effects of alteplase 3 to 6 hours after stroke in the EPITHET-DEFUSE combined dataset: post hoc case-control study. *Stroke* 2013; 44: 87–93.
34. 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 metaanalysis of individual patient data. *Lancet* 2019; 394: 139–147.

35. Psychogios K, Magoufis G, Safouris A, et al. Eligibility for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients presenting in the 4.5-9 h window. *Neuroradiology* 2020; 62: 733–739.
36. Wei XE, Zhou J, Li WB, et al. MRI based thrombolysis for FLAIR-negative stroke patients within 4.5-6h after symptom onset. *J Neurol Sci* 2017; 372: 421–427.
37. Bassetti C and Aldrich M. Night time versus daytime transient ischaemic attack and ischaemic stroke: a prospective study of 110 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 463–467.
38. Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, et al. Population-based study of wake-up strokes. *Neurology* 2011; 76: 1662–1667.
39. Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al.; WAKEUP Investigators. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *N Engl J Med* 2018; 379: 611–622.
40. Koga M, Toyoda K, Kimura K, et al.; THAWS Investigators. Thrombolysis for acute wake-up and unclear-onset strokes with alteplase at 0.6 mg/kg (THAWS) trial. *Int J Stroke* 2014; 9:1117-1124.
41. Michel P, Ntaios G, Reichhart M, et al. Perfusion-CT guided intravenous thrombolysis in patients with unknown-onset stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot feasibility trial. *Neuroradiology* 2012; 54: 579–588.
42. Pfaff JAR, Bendszus M, Donnan G, et al. Abstract WSC18-1299 – the impact of the DWI-FLAIR mismatch in the ECASS-4 trial – a posthoc analysis. *Int J Stroke* 2018; 13: 227.
43. Thomalla G, Cheng B, Ebinger M, et al. DWI-FLAIR mismatch for the identification of patients with acute ischaemic stroke within 4.5 h of symptom onset (PREFLAIR): a multicentre observational study. *Lancet Neurol* 2011; 10: 978–986.
44. Koga M, Yamamoto H, Inoue M, et al.; THAWS Trial Investigators. Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg for stroke with unknown time of onset: a randomized controlled trial. *Stroke* 2020; 51: 1530–1538. Berge et al. 55
45. Leira EC and Muir KW. EXTEND trial. *Stroke* 2019; 50: 2637–2639.
46. Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Lancet* 2020; 396: 1574–1584.
47. Haley EC Jr, Thompson JL, Grotta JC, et al.; 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: 707–711.
48. 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: 368–376.
49. 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: 781–788.
50. 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: 1099–1107.
51. 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: 1573–1582.
52. Kheiri B, Osman M, Abdalla A, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischemic stroke: a pairwise and network Meta-analysis of randomized clinical trials. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46: 440–450.
53. Burgos AM and Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: metaanalysis of 5 randomized trials. *Stroke* 2019; 50: 2156–2162.
54. Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al.; ENCHANTED Investigators and Coordinators. Lowdose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2016; 374: 2313–2323.
55. Bivard A, Huang X, Levi CR, et al. Tenecteplase in ischemic stroke offers improved recanalization: analysis of 2 trials. *Neurology* 2017; 89: 62–67.
56. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al.; EXTEND-IA TNK Part 2 Investigators. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large

- vessel occlusion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2020; 323: 1257–1265.
57. Liebeskind DS, Bracard S, Guillemin F, et al.; HERMES Collaborators. eTICI reperfusion: defining success in endovascular stroke therapy. *J Neurointerv Surg* 2019; 11: 433–438.
58. Strbian D and Saposnik G. Review of the ENCHANTED trial (enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study): how low can we go with intravenous tissue-type plasminogen activator dose and blood pressure level? *Stroke* 2016; 47: 3063–3064.
59. Wang X, Robinson TG, Lee TH, et al.; Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (ENCHANTED) Investigators. Low-dose vs standard-dose alteplase for patients with acute ischemic stroke: secondary analysis of the ENCHANTED randomized clinical trial. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1328–1335.
60. Carr SJ, Wang X, Olavarria VV, et al. Influence of renal impairment on outcome for thrombolysis-treated acute ischemic stroke: ENCHANTED (enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study) post hoc analysis. *Stroke* 2017; 48: 2605–2609.
61. Chen G, Wang X, Robinson TG, et al.; ENCHANTED Investigators. Comparative effects of low-dose versus standard-dose alteplase in ischemic patients with prior stroke and/or diabetes mellitus: the ENCHANTED trial. *J Neurol Sci* 2018; 387: 1–5.
62. Robinson TG, Wang X, Arima H, et al.; ENCHANTED Investigators. Low-versus standard-dose alteplase in patients on prior antiplatelet therapy: the ENCHANTED trial (enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study). *Stroke* 2017; 48: 1877–1883.
63. Schellinger PD and Tsivgoulis G. Another enchantment from ENCHANTED (enhanced control of hypertension and thrombolysis stroke study): are savings and safety more salutary than efficacy? *Stroke* 2017; 48: 1720–1722.
64. Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al.; Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT) Group. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan alteplase clinical trial (J-ACT). *Stroke* 2006; 37: 1810–1815.
65. Mori E, Minematsu K, Nakagawara J, et al.; Japan Alteplase Clinical Trial II Group. Effects of 0.6 mg/kg intravenous alteplase on vascular and clinical outcomes in middle cerebral artery occlusion: Japan alteplase clinical trial II (J-ACT II). *Stroke* 2010; 41: 461–465.
66. Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMURAI register. *Stroke* 2009; 40: 3591–3595.
67. Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al.; for JMARS Investigators. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: the Japan post-marketing alteplase registration study (J-MARS). *Stroke* 2010; 41: 1984–1989.
68. Chao AC, Hsu HY, Chung CP, et al.; Taiwan Thrombolytic Therapy for Acute Ischemic Stroke (TTT-AIS) Study Group. Outcomes of thrombolytic therapy for acute ischemic stroke in Chinese patients: the Taiwan thrombolytic therapy for acute ischemic stroke (TTT-AIS) study. *Stroke* 2010; 41: 885–890.
69. Kim BJ, Han MK, Park TH, et al. Low-versus standard-dose alteplase for ischemic strokes within 4.5 hours: a comparative effectiveness and safety study. *Stroke* 2015; 46: 2541–2548. *56 European Stroke Journal* 0(0)
70. Liao X, Wang Y, Pan Y, et al. Standard-dose intravenous tissue-type plasminogen activator for stroke is better than low doses. *Stroke* 2014; 45: 2354–2358.
71. Wang Y, Liao X, Zhao X, et al.; China National Stroke Registry Investigators. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: analysis of the results from the Chinese national stroke registry (CNSR). *Stroke* 2011; 42: 1658–1664.
72. Sharma VK, Ng KW, Venketasubramanian N, et al. Current status of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in Asia. *Int J Stroke* 2011; 6: 523–530.
73. Alexandrov AV and Grotta JC. Arterial reocclusion in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *Neurology* 2002; 59: 862–867.

74. Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke* 2005; 36: 1452–1456.
75. Barreto AD and Alexandrov AV. Adjunctive and alternative approaches to current reperfusion therapy. *Stroke* 2012; 43: 591–598.
76. Harsany M, Tsivgoulis G and Alexandrov AV. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke: standard and potential future applications. *Expert Rev Neurother* 2014; 14: 879–892.
77. Zinkstok SM, Roos YB and ARTIS Investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 731–737.
78. 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: 1317–1329.
79. Pancioli AM, Broderick J, Brott T, et al.; CLEAR Trial Investigators. The combined approach to lysis utilizing eptifibatid and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR stroke trial. *Stroke* 2008; 39: 3268–3276.
80. Pancioli AM, Adeoye O, Schmit PA, et al.; CLEAR-ER Investigators. Combined approach to lysis utilizing eptifibatid and recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke-enhanced regimen stroke trial. *Stroke* 2013; 44: 2381–2387.
81. Adeoye O, Sucharew H, Khoury J, et al.; CLEAR-ER, IMS III, and ALIAS Part 2 Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator plus eptifibatid versus recombinant tissue-type plasminogen activator alone in acute ischemic stroke: propensity score-matched post hoc analysis. *Stroke* 2015; 46: 461–464.
82. Adeoye O, Sucharew H, Khoury J, et al. Combined approach to lysis utilizing eptifibatid and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke – full dose regimen stroke trial. *Stroke* 2015; 46: 2529–2533.
83. Li W, Lin L, Zhang M, et al. Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after alteplase in acute ischemic stroke patients. *Stroke* 2016; 47: 2649–2651.
84. Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: final results of a pilot safety study. *Stroke* 2012; 43: 770–775.
85. Barreto AD, Ford GA, Shen L, et al.; ARTSS-2 Investigators. Randomized, multicenter trial of ARTSS-2 (argatroban with recombinant tissue plasminogen activator for acute stroke). *Stroke* 2017; 48: 1608–1616.
86. Tsivgoulis G, Culp WC and Alexandrov AV. Ultrasound enhanced thrombolysis in acute arterial ischemia. *Ultrasonics* 2008; 48: 303–311.
87. Tsivgoulis G and Alexandrov AV. Ultrasound-enhanced thrombolysis in acute ischemic stroke: potential, failures, and safety. *Neurotherapeutics* 2007; 4: 420–427.
88. Eggers J, Koch B, Meyer K, et al. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol* 2003; 53: 797–800.
89. Eggers J, K€onig IR, Koch B, et al. Sonothrombolysis with transcranial color-coded sonography and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute Middle cerebral artery main stem occlusion: results from a randomized study. *Stroke* 2008; 39: 1470–1475.
90. Alexandrov AV, Molina CA, Grotta JC, et al.; CLOTBUST Investigators. Ultrasound-enhanced systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2004; 351: 2170–2178.
91. Tsivgoulis G, Eggers J, Ribo M, et al. Safety and efficacy of ultrasound-enhanced thrombolysis: a comprehensive review and meta-analysis of randomized and nonrandomized studies. *Stroke* 2010; 41: 280–287.
92. Ricci S, Dini L, Del Sette M, et al. Sonothrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD008348.
93. Barlinn K, Tsivgoulis G, Barreto AD, et al. Outcomes following sonothrombolysis in severe acute ischemic stroke: subgroup analysis of the CLOTBUST trial. *Int J Stroke* 2014; 9: 1006–1010.
94. Nacu A, Kvistad CE, Logallo N, et al. A pragmatic approach to sonothrombolysis in acute ischaemic stroke: the Norwegian randomised controlled sonothrombolysis in acute stroke study (nor-SASS). *BMC Neurol* 2015; 15: 110.

95. Nacu A, Kvistad CE, Naess H, et al. Nor-SASS (Norwegian sonothrombolysis in acute stroke study): randomized controlled contrast-enhanced sonothrombolysis in an unselected acute ischemic stroke population. *Stroke* 2017; 48: 335–341.
96. Schellinger PD, Alexandrov AV, Barreto AD, et al.; CLOTBUSTER Investigators. Combined lysis of thrombus with ultrasound and systemic tissue plasminogen activator for emergent revascularization in acute ischemic stroke (CLOTBUST-ER): design and methodology of a multinational phase 3 trial. *Int J Stroke* 2015; 10: 1141–1148.
97. Alexandrov AV, Kohrmann M, Soenne L, et al.; CLOTBUST-ER Trial Investigators. Safety and efficacy of sonothrombolysis for acute ischaemic stroke: a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2019; 18: 338–347. Berge et al. 57
98. Bluhmki E, Danays T, Biegert G, et al. Alteplase for acute ischemic stroke in patients aged >80 years: pooled analyses of individual patient data. *Stroke* 2020; 51: 2322–2331.
99. Lorenzano S, Vestri A, Bovi P, et al. Thrombolysis in elderly stroke patients in Italy (TESPI) trial and updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2021; 16: 43–54.
100. IST-3 Collaborative Group. Association between brain imaging signs, early and late outcomes, and response to intravenous alteplase after acute ischaemic stroke in the third international stroke trial (IST-3): secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2015; 14: 485–496.
101. Jung JM, Kim HJ, Ahn H, et al. Chronic kidney disease and intravenous thrombolysis in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci* 2015; 358: 345–350.
102. Hao Z, Yang C, Liu M, et al. Renal dysfunction and thrombolytic therapy in patients with acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e286.
103. Gensicke H, Zinkstok SM, Roos YB, et al. IV thrombolysis and renal function. *Neurology* 2013; 81: 1780–1788.
104. Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, et al. Intravenous thrombolysis in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2020; 95: e121–e130.
105. Cappellari M, Carletti M, Micheletti N, et al. Intravenous alteplase for acute ischemic stroke in patients with current malignant neoplasm. *J Neurol Sci* 2013; 325: 100–102.
106. Gumbinger C, Reuter B, Hacke W, et al. Restriction of therapy mainly explains lower thrombolysis rates in reduced stroke service levels. *Neurology* 2016; 86: 1975–1983.
107. Gensicke H, Strbian D, Zinkstok SM, et al.; Thrombolysis in Stroke Patients (TriSP) Collaborators. Intravenous thrombolysis in patients dependent on the daily help of others before stroke. *Stroke* 2016; 47: 450–456.
108. Nolte CH, Ebinger M, Scheitz JF, et al. Effects of prehospital thrombolysis in stroke patients with prestroke dependency. *Stroke* 2018; 49: 646–651.
109. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, et al.; Safe Implementation of Treatments in Stroke–Eastern Europe (SITS-EAST) Investigators. Role of preexisting disability in patients treated with intravenous thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke* 2014; 45: 770–775.
110. Paley L, Bray B, James M, et al. Abstract 152: complications and outcomes from thrombolysis in stroke patients with significant pre-stroke disability: data from the UK national stroke registry. *Stroke* 2016; 47: A150.
111. Murao K, Bodenat M, Cordonnier C, et al. Does preexisting cognitive impairment no-dementia influence the outcome of patients treated by intravenous thrombolysis for cerebral ischaemia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1412–1414.
112. Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke? *Stroke* 2010; 41: 661–666.
113. Khatri P, Conaway MR and Johnston KC; Acute Stroke Accurate Prediction Study (ASAP) Investigators. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke. *Stroke* 2012; 43: 560–562.
114. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T, et al.; PRISMS Investigators. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial. *JAMA* 2018; 320: 156–166.
115. Yeatts SD, Broderick JP, Chatterjee A, et al. Alteplase for the treatment of acute ischemic stroke in patients with low national institutes of health stroke scale and not clearly disabling deficits

(potential of rtPA for ischemic strokes with mild symptoms PRISMS): rationale and design. *Int J Stroke* 2018; 13: 654–661.

116. Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86: 87–94.

117. Coutts SB, Dubuc V, Mandzia J, et al.; TEMPO-1 Investigators. Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion. *Stroke* 2015; 46: 769–774.

118. Tsivgoulis G, Goyal N, Katsanos AH, et al. Intravenous thrombolysis for large vessel or distal occlusions presenting with mild stroke severity. *Eur J Neurol* 2020; 27: 1039–1047.

119. Seners P, Perrin C, Lapergue B, et al.; MINORSTROKE Collaborators. Bridging therapy or IV thrombolysis in minor stroke with large vessel occlusion. *Ann Neurol* 2020; 88: 160–169.

120. Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from get with the guidelines-stroke. *Stroke* 2011; 42: 3110–3115.

121. Levine SR, Khatri P, Broderick JP, et al.; Re-examining Acute Eligibility for Thrombolysis (TREAT) Task Force. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: part 1: rapidly improving stroke symptoms. *Stroke* 2013; 44: 2500–2505.

122. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al.; American Heart Association Stroke Council and Council on Epidemiology and Prevention. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2016; 47: 581–641.

123. Hill MD and Buchan AM; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the 58 European Stroke Journal 0(0) Canadian alteplase for stroke effectiveness study. *CMAJ* 2005; 172: 1307–1312.

124. Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the standard treatment with alteplase to reverse stroke (STARS) study. *JAMA* 2000; 283: 1145–1150.

125. Patel SC, Levine SR, Tilley BC, et al. Lack of clinical significance of early ischemic changes on computed tomography in acute stroke. *JAMA* 2001; 286: 2830–2838.

126. Dzialowski I, Hill MD, Coutts SB, et al. Extent of early ischemic changes on computed tomography (CT) before thrombolysis: prognostic value of the Alberta stroke program early CT score in ECASS II. *Stroke* 2006; 37: 973–978.

127. Von Kummer R, Allen KL, Holle R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* 1997; 205: 327–333.

128. Hill MD, Demchuk AM, Tomsick TA, et al. Using the baseline CT scan to select acute stroke patients for IV-IA therapy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1612–1616.

129. Lindley RI, Wardlaw JM, Whiteley WN, et al.; IST-3 Collaborative Group. Alteplase for acute ischemic stroke: outcomes by clinically important subgroups in the third international stroke trial. *Stroke* 2015; 46: 746–756.

130. Yong M and Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial. *Stroke* 2008; 39: 366–372.

131. Berge E, Cohen G, Lindley RI, et al. Effects of blood pressure and blood pressure-lowering treatment during the first 24 hours among patients in the third international stroke trial of thrombolytic treatment for acute ischemic stroke. *Stroke* 2015; 46: 3362–3369.

132. Tsivgoulis G, Frey JL, Flaster M, et al. Pre-tissue plasminogen activator blood pressure levels and risk of symptomatic intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2009; 40: 3631–3634.

133. Mundiyanapurath S, Hees K, Ahmed N, et al. Predictors of symptomatic intracranial haemorrhage in off-label thrombolysis: an analysis of the safe implementation of treatments in stroke registry. *Eur J Neurol* 2018; 25: e340–e311.

134. Malhotra K, Ahmed N, Filippatou A, et al. Association of elevated blood pressure levels with outcomes in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke* 2019; 21: 78–90.
135. Waltimo T, Haapaniemi E, Surakka IL, et al. Postthrombolytic blood pressure and symptomatic intracerebral hemorrhage. *Eur J Neurol* 2016; 23: 1757–1762.
136. Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393: 877–888.
137. Brott T, Lu M, Kothari R, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA stroke trial. *Stroke* 1998; 29: 1504–1509.
138. Bluhmki E, Chamorro A, Davalos A, et al. Stroke treatment with alteplase given 3.0-4.5 h after onset of acute ischaemic stroke (ECASS III): additional outcomes and subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2009; 8: 1095–1102.
139. Kent DM, Ruthazer R, Decker C, et al. Development and validation of a simplified stroke-thrombolytic predictive instrument. *Neurology* 2015; 85: 942–949.
140. Bruno A, Levine SR, Frankel MR, et al.; NINDS rt-PA Stroke Study Group. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA stroke trial. *Neurology* 2002; 59: 669–674.
141. Shah NH, Velez V, Casanova T, et al. Hyperglycemia presenting as left middle cerebral artery stroke: a case report. *J Vasc Interv Neurol* 2014; 7: 9–12.
142. Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al.; VISTA Collaborators. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings? *Stroke* 2013; 44: 727–733.
143. Yong M and Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial. *Stroke* 2008; 39: 2749–2755.
144. Fuentes B, Ntaios G, Putaala J, et al.; European Stroke Organisation. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on glycaemia management in acute stroke. *Eur Stroke J* 2018; 3:5-21.
145. Ahmed N, Davalos A, Eriksson N, et al. Association of admission blood glucose and outcome in patients treated with intravenous thrombolysis: results from the safe implementation of treatments in stroke international stroke thrombolysis register (SITS-ISTR). *Arch Neurol* 2010; 67: 1123–1130.
146. Karlinski M, Kobayashi A, Mikulik R, et al. Intravenous alteplase in ischemic stroke patients not fully adhering to the current drug license in Central and Eastern Europe. *Int J Stroke* 2012; 7: 615–622.
147. Johnston KC, Bruno A, Pauls Q, et al.; Neurological Emergencies Treatment Trials Network and the SHINE Trial Investigators. Intensive vs standard treatment of hyperglycemia and functional outcome in patients with acute ischemic stroke: the SHINE randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 322: 326–335.
148. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Association of baseline hyperglycemia with outcomes of patients with and without diabetes with acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a propensity score-matched analysis from the SITS-ISTR registry. *Diabetes* 2019; 68: 1861–1869.
149. Hacke W and Lichy C. Thrombolysis for acute stroke under antiplatelet therapy: safe enough to be beneficial? *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 474–475.
150. Pan X, Zhu Y, Zheng D, et al. Prior antiplatelet agent use and outcomes after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials. *Int J Stroke* 2015; 10: 317–323.
151. Luo S, Zhuang M, Zeng W, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving Berge et al. 59 antiplatelet therapy: a systematic review and metaanalysis of 19 studies. *J Am Heart Assoc* 2016; 5.
152. Tsvigoulis G, Katsanos AH, Zand R, et al. Antiplatelet pretreatment and outcomes in intravenous thrombolysis for stroke: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2017; 264: 1227–1235.
153. Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D, et al. Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: pooled analysis of placebo data from the Stroke-Acute ischemic NXY treatment (SAINT) I and SAINT II trials. *Stroke* 2009; 40: 3067–3072.

154. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke patients on dual antiplatelets. *Ann Neurol* 2018; 84: 89–97.
155. Tsivgoulis G, Goyal N, Kerro A, et al. Dual antiplatelet therapy pretreatment in IV thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 2018; 91: e1067–e1076.
156. Malhotra K, Katsanos AH, Goyal N, et al. Safety and efficacy of dual antiplatelet pretreatment in patients with ischemic stroke treated with IV thrombolysis: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2020; 94: e657–e666.
157. Gensicke H, Al Sultan AS, Strbian D, et al.; Thrombolysis in Stroke Patients (TRISP) Collaborators. Intravenous thrombolysis and platelet count. *Neurology* 2018; 90: e690–e697.
158. Mazya MV, Lees KR, Markus R, et al.; Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke Investigators. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin. *Ann Neurol* 2013; 74: 266–274.
159. Xian Y, Liang L, Smith EE, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator. *JAMA* 2012; 307: 2600–2608.
160. Rubiera M, Ribo M, Santamarina E, et al. Is it time to reassess the SITS-MOST criteria for thrombolysis?: a comparison of patients with and without SITS-MOST exclusion criteria. *Stroke* 2009; 40: 2568–2571.
161. Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al.; SITS Investigators. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe implementation of treatments in stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score. *Stroke* 2012; 43: 1524–1531.
162. Frey JL, Tsivgoulis G, Janhke HK, et al. Intravenous thrombolysis in anticoagulated patients with high INR. *Neurology* 2007; Suppl 1: A32.
163. Jalini S, Jin AY and Taylor SW. Reversal of warfarin anticoagulation with prothrombin complex concentrate before thrombolysis for acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2012; 33: 597.
164. Chausson N, Soumah D, Aghasaryan M, et al. Reversal of vitamin K antagonist therapy before thrombolysis for acute ischemic stroke. *Stroke* 2018; 49: 2526–2528.
165. Toyoda K, Yamagami H and Koga M. Consensus guides on stroke thrombolysis for anticoagulated patients from Japan: application to other populations. *J Stroke* 2018; 20: 321–331.
166. Pandhi A, Tsivgoulis G, Ishfaq MF, et al. Mechanical thrombectomy outcomes in large vessel stroke with high international normalized ratio. *J Neurol Sci* 2019; 396: 193–198.
167. Mundiyanapurath S, Tillmann A, Mohlenbruch MA, et al. Endovascular stroke therapy may be safe in patients with elevated international normalized ratio. *J Neurointerv Surg* 2017; 9: 1187–1190.
168. Goldhoorn RB, Van de Graaf RA, Van Rees JM, et al.; MR CLEAN Registry Investigators—Group Authors. Endovascular treatment for acute ischemic stroke in patients on oral anticoagulants: results from the MR CLEAN registry. *Stroke* 2020; 51: 1781–1789.
169. Seiffge DJ, Hooff RJ, Nolte CH, et al. Recanalization therapies in acute ischemic stroke patients: impact of prior treatment with novel oral anticoagulants on bleeding complications and outcome. *Circulation* 2015; 132: 1261–1269.
170. Xian Y, Federspiel JJ, Hernandez AF, et al. Use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator in patients with acute ischemic stroke who take nonvitamin K antagonist oral anticoagulants before stroke. *Circulation* 2017; 135: 1024–1035.
171. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Goyal N, et al. Safety of intravenous thrombolysis among patients taking direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2020; 51: 533–541.
172. Diener HC, Bernstein R, Butcher K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion. *Int J Stroke* 2017; 12: 9–12.
173. Touze E, Gruel Y, Gouin-Thibault I, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *Eur J Neurol* 2018; 25:e747–e752.
174. 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: 347–355.

175. Tsivgoulis G and Safouris A. Intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients pretreated with nonvitamin K antagonist oral anticoagulants: an editorial review. *Stroke* 2017; 48: 2031–2033.
176. Zhao H, Coote S, Pesavento L, et al. Prehospital idarucizumab prior to intravenous thrombolysis in a mobile stroke unit. *Int J Stroke* 2019; 14: 265–269.
177. 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: 609–618.
178. Giannandrea D, Caponi C, Mengoni A, et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 619–623.
- 60 *European Stroke Journal* 0(0)
179. Barber PA, Wu TY and Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort. *Neurology* 2020; 94: e1968–e1972.
180. Purrucker JC, Wolf M, Haas K, et al. Safety of endovascular thrombectomy in patients receiving nonvitamin K antagonist oral anticoagulants. *Stroke* 2016; 47: 1127–1130.
181. Connolly SJ, Crowther M, Eikelboom JW, et al.; ANNEXA-4 Investigators. Full study report of Andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors. *N Engl J Med* 2019; 380: 1326–1335.
182. Cuker A, Burnett A, Triller D, et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the anticoagulation forum. *Am J Hematol* 2019; 94: 697–709.
183. Idarucizumab prescribing information, <https://docs.boehringeringelheim.com/Prescribing%20Information/PIs/Praxbind/Praxbind.pdf> (accessed 21 August 2020).
184. Andexanet alfa prescribing information, www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ondexxya-epar-product-information_en.pdf (accessed 21 August 2020).
185. Andexxa package insert, www.fda.gov/media/113279/ download (accessed 21 August 2020).
186. Breuer L, Huttner HB, Kiphuth IC, et al. Waiting for platelet counts causes unsubstantiated delay of thrombolysis therapy. *Eur Neurol* 2013; 69: 317–320.
187. Brunner F, Tomandl B, Schroter A, et al. Hemorrhagic complications after systemic thrombolysis in acute stroke patients with abnormal baseline coagulation. *Eur J Neurol* 2011; 18: 1407–1411.
188. Mowla A, Kamal H, Lail NS, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with thrombocytopenia. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26: 1414–1418.
189. Kvistad CE, Logallo N, Thomassen L, et al. Safety of off-label stroke treatment with tissue plasminogen activator. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 48–53.
190. Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, et al. Usefulness of checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1639–1640.
191. Rost NS, Masrur S, Pervez MA, et al. Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73: 1957–1962.
192. European licence for Alteplase, www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/actilyse (accessed 21 August 2020).
193. Aleu A, Mellado P, Lichy C, et al. Hemorrhagic complications after off-label thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 417–422.
194. Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol* 2012; 19: 390–394.
195. Voelkel N, Hubert ND, Backhaus R, et al. Thrombolysis in postoperative stroke. *Stroke* 2017; 48: 3034–3039.
196. Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41: 1450–1458.
197. Zand R, Tsivgoulis G, Sadighi A, et al. Safety of intravenous thrombolysis in chronic intracranial hemorrhage: a five-year multicenter study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018; 27: 620–624.

198. Buchan AM, Barber PA, Newcommon N, et al. Effectiveness of t-PA in acute ischemic stroke: outcome relates to appropriateness. *Neurology* 2000; 54: 679–684.
199. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a metaanalysis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 675–683.
200. Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, et al. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis. *Stroke* 2017; 48: 2084–2090.
201. Greenberg SM, Vernooij MW, Cordonnier C, et al.; Microbleed Study Group. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009; 8: 165–174.
202. Schlemm L, Endres M, Werring DJ, et al. Benefit of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients with high cerebral microbleed burden. *Stroke* 2020; 51: 232–239.
203. Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, et al. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a metaanalysis (v1). *Stroke* 2016; 47: 2364–2372.
204. Ryu WS, Woo SH, Schellingerhout D, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes. *Brain* 2017; 140: 158–170.
205. Curtze S, Putaala J, Sibolt G, et al. Cerebral white matter lesions and post-thrombolytic remote parenchymal hemorrhage. *Ann Neurol* 2016; 80: 593–599.
206. Chen Y, Yan S, Xu M, et al. More extensive white matter hyperintensity is linked with higher risk of remote intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis. *Eur J Neurol* 2018; 25: 380–e315.
207. Goyal N, Tsivgoulis G, Zand R, et al. Systemic thrombolysis in acute ischemic stroke patients with unruptured intracranial aneurysms. *Neurology* 2015; 85: 1452–1458.
208. Karlinski M, Kobayashi A, Czlonkowska A, et al.; Safe Implementation of Treatments in Stroke–East Registry (SITS-EAST) Investigators. Intravenous thrombolysis for stroke recurring within 3 months from the previous event. *Stroke* 2015; 46: 3184–3189.
209. Cappellari M, Moretto G, Micheletti N, et al. Off-label thrombolysis versus full adherence to the current European alteplase license: impact on early clinical outcomes after acute ischemic stroke. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37: 549–556.
210. Heldner MR, Mattle HP, Jung S, et al. Thrombolysis in patients with prior stroke within the last 3 months. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1493–1499.
211. Chi MS and Chan LY. Thrombolytic therapy in acute ischemic stroke in patients not fulfilling conventional criteria. *Neurologist* 2017; 22: 219–226. Berge et al. 61
212. Merkler AE, Salehi Omran S, Gialdini G, et al. Safety outcomes after thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with recent stroke. *Stroke* 2017; 48: 2282–2284.
213. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Schellinger PD, et al. Intravenous thrombolysis in patients with acute ischaemic stroke with history of prior ischaemic stroke within 3 months. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019; 90: 1383–1385.
214. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H, et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke* 2013; 44: 1080–1084.
215. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Safety of intravenous thrombolysis in stroke mimics: prospective 5-year study and comprehensive meta-analysis. *Stroke* 2015; 46: 1281–1287.
216. Polymeris AA, Curtze S, Erdur H, et al.; TRISP Collaborators. Intravenous thrombolysis for suspected ischemic stroke with seizure at onset. *Ann Neurol* 2019; 86: 770–779.
217. Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: stroke mimics. *Eur J Radiol* 2017; 96: 133–144.
218. Siegler JE, Rosenberg J, Cristancho D, et al. Computed tomography perfusion in stroke mimics. *Int J Stroke* 2020; 15: 299–307.
219. Kamp TJ, Goldschmidt-Clermont PJ, Brinker JA, et al. Myocardial infarction, aortic dissection, and thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1994; 128: 1234–1237.
220. Gaul C, Dietrich W, Friedrich I, et al. Neurological symptoms in type a aortic dissections. *Stroke* 2007; 38: 292–297.
221. Fessler AJ and Alberts MJ. Stroke treatment with tissue plasminogen activator in the setting of aortic dissection. *Neurology* 2000; 54: 1010.

222. Tsivgoulis G, Safouris A and Alexandrov AV. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in specific conditions. *Expert Opin Drug Saf* 2015; 14: 845–864.
223. Engelter ST, Dallongeville J, Kloss M, et al.; Cervical Artery Dissection and Ischaemic Stroke Patients (CADISP)-Study Group. Thrombolysis in cervical artery dissection – data from the cervical artery dissection and ischaemic stroke patients (CADISP) database. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1199–1206.
224. Budimkic MS, Berisavac I, Beslac-Bumbasirevic L, et al. Intravenous thrombolysis in the treatment of ischemic stroke due to spontaneous artery dissection. *Neurologist* 2012; 18: 273–276.
225. Paciaroni M, Balucani C, Agnelli G, et al. Systemic thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and internal carotid Artery occlusion: the ICARO study. *Stroke* 2012; 43: 125–130.
226. Zinkstok SM, Vergouwen MD, Engelter ST, et al. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: a meta-analysis of individual patient data. *Stroke* 2011; 42: 2515–2520.
227. Tsivgoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: an international multicenter study and comprehensive meta-analysis of reported case series. *J Neurol* 2015; 262: 2135–2143.
228. Caplan LR. Dissections of brain-supplying arteries. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 34–42.
229. Maciel R, Palma R, Sousa P, et al. Acute stroke with concomitant acute myocardial infarction: will you thrombolyse? *J Stroke* 2015; 17: 84–86.
230. Dhand A, Nakagawa K, Nagpal S, et al. Cardiac rupture after intravenous t-PA administration in acute ischemic stroke. *Neurocrit Care* 2010; 13: 261–262.
231. Kasner SE, Villar-Cordova CE, Tong D, et al. Hemopericardium and cardiac tamponade after thrombolysis for acute ischemic stroke. *Neurology* 1998; 50: 1857–1859.
232. Marto JP, Kauppila LA, Jorge C, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke after recent myocardial infarction: case series and systematic review. *Stroke* 2019; 50: 2813–2818.
233. Inohara T, Liang L, Kosinski AS, et al. Recent myocardial infarction is associated with increased risk in older adults with acute ischemic stroke receiving thrombolytic therapy. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012450.
234. Ibanez B, James S, Agewall S, et al.; ESC Scientific Document Group. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European society of cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2018; 39: 119–177.
235. Ferro JM and Fonseca AC. Infective endocarditis. *Handb Clin Neurol* 2014; 119: 75–91.
236. Pruitt AA. Neurologic complications of infective endocarditis. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 465–476.
237. Asaithambi G, Adil MM and Qureshi AI. Thrombolysis for ischemic stroke associated with infective endocarditis: results from the nationwide inpatient sample. *Stroke* 2013; 44: 2917–2919.
238. Ong E, Mechtouff L, Bernard E, et al. Thrombolysis for stroke caused by infective endocarditis: an illustrative case and review of the literature. *J Neurol* 2013; 260: 1339–1342.
239. Bhuva P, Kuo SH, Claude Hemphill J, et al. Intracranial hemorrhage following thrombolytic use for stroke caused by infective endocarditis. *Neurocrit Care* 2010; 12: 79–82.
240. Ahmed N, Audebert H, Turc G, et al. Consensus statements and recommendations from the ESO-Karolinska stroke update conference, Stockholm 11–13 November 2018. *Eur Stroke J* 2019; 4: 307–317