

БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОРТЕЛИЗИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭТАПНОЙ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В КАРОТИДНОМ БАССЕЙНЕ

Володюхин М.Ю.^{1,2,3}, Подшивалов И.А.^{1,3}, Хасанова Д.Р.⁴, Демин Т.В.¹, Загидуллин Б.И.⁵, Мухамадиева Ю.С.⁵, Мингазетдинов М.А.⁶, Юсупов Р.И.⁶, Хайруллин Р.Н.¹

3.1.1 – Рентгенэндоваскулярная хирургия
(медицинские науки)

¹ГАОУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»

²Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ

Кафедра кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии

³ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Кафедра сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии

⁴ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Кафедра неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС

⁵ГАОУЗ «Больница скорой медицинской помощи»

⁶ГАОУЗ «Городская клиническая больница №7»

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- тромболизис
- Фортелизин
- ишемический инсульт
- тромбэктомия

АННОТАЦИЯ:

Цель: провести сравнительный анализ безопасности и эффективности применения Фортелизина при выполнении этапной реперфузионной терапии (внутривенная тромболитическая терапия (ВВ ТЛТ) плюс механическая тромбэктомия (МТ)) острого ишемического инсульта в каротидном бассейне.

Материалы и методы: в исследование включены 50 пациентов с острым ишемическим инсультом в каротидном бассейне, которым выполнена этапная реперфузионная терапия в условиях трех сосудистых центров Республики Татарстан в период с 1 декабря 2019 г. по 31 декабря 2022 г. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения пациентов, получивших препарат Фортелизин (n = 25), и пациентов, получивших препарат Актилизе (n = 25).

Результаты: среднее время от начала заболевания до госпитализации составило 70,8 (±25,7) минут в группе Фортелизина и 72,5 (±35,1) минут в группе Актилизе (p = 0,95). Время от момента госпитализации до поступления пациента в рентгеноперационную достоверно было ниже в группе Фортелизина (P = 0,001). Частота развития симптомных геморрагических трансформаций (СГТ) в группе Фортелизина – 16%, в группе Актилизе – 20% (p = 0,77). Благоприятный функциональный исход в первой группе наблюдался у 48% пациентов, в группе контроля у 44% (p = 0,77). Летальность в обеих группах достоверно не отличалась и составляла 20% и 24%, соответственно.

Заключение: представленное исследование демонстрирует безопасность и эффективность препарата Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии в сравнении с препаратом Актилизе.

Для цитирования. Володюхин М.Ю., Подшивалов И.А., Хасанова Д.Р., Демин Т.В., Загидуллин Б.И., Мухамадиева Ю.С., Мингазетдинов М.А., Юсупов Р.И., Хайруллин Р.Н. «БЕЗОПАСНОСТЬ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФОРТЕЛИЗИНА ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭТАПНОЙ РЕПЕРФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ОСТРОГО ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА В КАРОТИДНОМ БАССЕЙНЕ». Ж. ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ. 2023; 17(1): 17–24.

SAFETY AND EFFICACY OF FORTELYSIN DURING STAGED REPERFUSION THERAPY OF ACUTE ISCHEMIC STROKE IN ANTERIOR CIRCULATION

*Volodyukhin M.Yu.^{1,2,3}, Podshivalov I.A.^{1,3}, Khasanova D.R.⁴, Demin T.V.¹, Zagidullin B.I.⁵, Mukhamadieva Yu.S.⁵, Mingazetdinov M.A.⁶, Yusupov R.I.⁶, Khairullin R.N.¹

¹Interregional Clinical and Diagnostic Center

²Kazan State Medical Academy - Branch Campus of the FSBEI of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Chair of Cardiology, X-Ray Endovascular and Cardiovascular Surgery

³FGBOU VO «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
Chair of Cardiovascular and X-Ray Endovascular Surgery

⁴FGBOU VO «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation
Chair of Neurology and Neurosurgery

⁵Hospital of emergency medical care

⁶City Clinical Hospital № 7

KEY-WORDS:

- thrombolysis
- Fortelysin
- ischemic stroke
- thrombectomy

ABSTRACT:

Aim: was to compare safety and efficacy of Fortelysin in performing staged reperfusion therapy (intravenous thrombolytic therapy (IV TLT) plus mechanical thrombectomy (MT)) of acute ischemic stroke in anterior circulation.

Materials and methods: the study included 50 patients with acute ischemic stroke in the anterior circulation, who underwent staged reperfusion therapy from December 1, 2019 to December 31, 2022. A comparative analysis of the effectiveness of treatment among patients who received Fortelysin was carried out (n = 25) and patients who received Actilyse (n = 25).

Results: the mean time from the onset of the disease to hospitalization was 70,8 (±25,7) minutes in the Fortelysin group and 72,5 (±35,1) minutes in the Actilyse group (P = 0,95). Time from the moment of hospitalization to the admission of the patient to the X-ray operating room was lower in the Fortelysin group (P = 0,001). Incidence of symptomatic hemorrhagic transformations (SHT) in the Fortelysin group was 16%, in the Actilyse group - 20% (P = 0,77). A favorable functional outcome in the first group was observed in 48% of patients, in the control group 44% (P = 0,77). Mortality did not differ and amounted to 20% and 24%, respectively.

Conclusion: the presented study demonstrates the safety and efficacy of Fortelysin during staged reperfusion therapy in comparison with Actilyse.

Введение

Фортелизин – отечественный тромболитический препарат, содержащий аминокислотную последовательность неиммуногенной стафилокиназы и обладающий высокой степенью фибринспецифичности [1]. Результаты рандомизированного клинического исследования ФРИДА продемонстрировали, что препарат имеет равнозначную эффективность с препаратом Актилизе при выполнении внутривенной тромболитической терапии (ВВ ТЛТ) у пациентов с острым ишемическим инсультом в каротидном бассейне [2].

Целью данного исследования является осуществление сравнительного анализа безопасности и эффективности применения Фортелизина при выполнении этапной реперфузионной терапии (ВВ ТЛТ плюс механическая тромбэктомия (MT)) острого ишемического инсульта в каротидном бассейне.

Материалы и методы

Ретроспективное исследование включало 50 пациентов с острым ишемическим инсультом в каротидном бассейне, пролеченных в период с декабря 2019 года по декабрь 2022 года. Критериями включения пациентов в данное исследование явились: возраст пациентов старше 18 лет; время от начала заболевания не более 4,5-х часов; неврологический дефицит, оцененный по шкале инсульта национального института здоровья (National Institute Health Stroke Scale, NIHSS) - 6 и более баллов; ишемические изменения, оцененные по данным РКТ при поступлении по шкале Alberta для оценки ранних КТ изменений при инсульте (Alberta Stroke Program Early CT Score, ASPECTS) - не менее 6 баллов; окклюзия M1, M2 сегмента средней мозговой артерии или интракраниального сегмента внутренней сонной артерии, выполнение этапной реперфузионной терапии (ВВ ТЛТ плюс MT).

В первую группу включили 25 пациентов, которым

этапная реперфузионная терапия проводилась с применением Фортелизина. Группу контроля составили 25 пациентов с выполненной этапной реперфузионной терапией с введением препарата Актилизе. Характеристика пациентов представлена в **таблице 1**.

При поступлении все пациенты проходили комплекс обследований, включающий выполнение РКТ, визуализацию интракраниальных артерий с применением МСКТ или МРА в зависимости от оснащенности сосудистого центра и технической возможности их выполнения при поступлении пациента [3]. Рентгенохирургические вмешательства выполнялись на ангиографических установках INNOVA 3100 (GE), Artis Zee Ceiling (Siemens), Artis Zee (Siemens). ВВ ТЛТ начинали выполнять в приемном покое после определения показаний для проведения реперфузионной терапии. Перевод пациента в рентгеноперационную осуществлялся непосредственно после болюсного введения Фортелизина (в единой дозе 10 мг) или после начала инфузии препарата Актилизе в дозировке 0,9 мг/кг, не ожидая клинического эффекта от тромболитической терапии или окончания инфузии препарата.

Тип анестезии зависел от состояния пациента, сторо-

ны и уровня окклюзирующего поражения. В группе Фортелизина 11 (44%) пациентов было прооперировано под эндотрахеальным наркозом, 14 пациентам (56%) потребовалась седация. В группе Актилизе 9 (36%) пациентов были прооперированы под эндотрахеальным наркозом, и 16 (64%) пациентам потребовалась седация. Выбор метода механической тромбэктомии (тромбэкстракция с применением стент-ретривера, аспирация, либо комбинированные техники) зависел от предпочтений и опыта оператора, наличия инструментария, уровня окклюзирующего поражения, анатомических особенностей пациента. Оценку эффективности проводили по шкале - mTICI (Modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Scale).

В послеоперационном периоде все пациенты получали комплексную терапию согласно современным рекомендациям. При успешном восстановлении церебрального кровотока особое внимание уделялось контролю артериального давления, его удержанию не выше 140 мм рт. ст. в первые 24 ч после операции. Через 24 часа или, при наличии клинических показаний, в более ранний период всем пациентам выполняли контрольную РКТ головного мозга. Для оценки сте-

Таблица 1. Характеристика пациентов, включенных в исследование

Характеристика пациентов	Фортелизин (n = 25)	Актилизе (n = 25)	p-value
Возраст, лет	68 (±10)	66 (±13)	0,81
NIHSS при госпитализации, баллы	14 (±7)	15 (±7)	0,89
ASPECTS, баллы	9	9	1
Время от начала заболевания до госпитализации, минуты	70,8 (±25,7)	72,5 (±35,1)	0,95
Время от госпитализации до начала ВВ ТЛТ, минуты	33,2 (±10,8)	61,1 (±22,1)	<0,0001
Время от госпитализации до поступления пациента в рентгеноперационную, минуты	72,3 (±16,9)	110,2 (±52)	0,001
Время от пункции артерии до реперфузии, минуты	59,5 (±35,7)	64,1 (±34,1)	0,78
Уровень окклюзии			
- M1	15 (60%)	17 (68%)	0,57
- M2	2 (16%)	2 (16%)	1
- терминальный сегмент ВСА	8 (32%)	6 (24%)	0,55
ИБС	12 (48%)	11 (44%)	0,77
ГБ	23 (92%)	25 (100%)	0,19
ФП	9 (36%)	11 (44%)	0,88
Седация	14 (56%)	16 (64%)	0,57

Примечание:

NIHSS - шкала инсульта национального института здоровья (*National Institute Health Stroke Scale*);

ASPECTS - программа Alberta для оценки ранних КТ изменений при инсульте (*Alberta Stroke Program Early CT Score*);

ВСА - внутренняя сонная артерия;

ИБС - ишемическая болезнь сердца;

ГБ - гипертоническая болезнь;

ФП - фибрилляция предсердий.

Таблица 2. Результаты лечения пациентов в двух группах

Характеристика	Фортелизин (n = 25)		Актилизе (n = 25)		p-value
	Абс.	%	Абс.	%	
Стент-ретривер	14	56	15	60	0,77
Аспирация	11	44	10	40	0,77
Комбинированные техники	5	20	6	24	0,74
Восстановление церебрального кровотока mTICI 2b-3	16	64	17	68	0,77
Частота эмболии в ранее заинтересованном бассейне	5	20	4	16	0,74
Частота эмболии в ранее незаинтересованном бассейне	3	12	4	16	0,72
ГИ1	5	20	4	16	0,66
ГИ2	1	4	1	4	0,32
ПГ1	2	8	3	12	0,58
ПГ2	2	8	2	8	1
Местные геморрагические осложнения	2	8	8	32	0,04
Благоприятный функциональный исход на 30-е сутки (mRS 0-2)	12	48	11	44	0,77
Неблагоприятный функциональный исход на 30-е сутки (mRS 3-5)	8	32	8	32	1
Летальность	5	20	6	24	0,7

Примечание: ГИ - геморрагический инфаркт; ПГ - паренхиматозная гематома.

пени геморрагических трансформаций применяли классификацию Heidelberg Bleeding Classification [4]. Относительно проведённой терапии оценка показателей клинической эффективности осуществлялась по динамике неврологического статуса (шкале NIHSS) и функционального статуса по шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale - mRS) на 30 суток от старта заболевания. Благоприятным исходом считался неврологический статус пациента mRS 0-2 балла, неблагоприятным - mRS 3-6.

Статистический анализ данных выполнен с использованием программного пакета SPSS Statistics 23.0 (IBM SPSS, США). Обработка данных основывалась на описательных статистических методах. Распределение всех количественных переменных оценивали с помощью теста Шапиро-Уилка на нормальность. Количественные переменные описаны с помощью среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD) - для нормально распределённых данных, медианы (Me) и межквартильного размаха (Q1-Q3) - для ненормально распределённых данных. Категориальные переменные представлены абсолютным числом (n) и процентной долей (%).

Результаты

По гендерному признаку и среднему возрасту пациенты в исследуемых группах статистически не отличались. Среднее время от начала заболевания до поступ-

ления в медицинское учреждение составило 70,8 ($\pm 25,7$) минут в первой группе и 72,5 ($\pm 35,1$) минуты во второй группе. От момента госпитализации до поступления пациента в рентгенооперационную среднее время в группе Фортелизина составило 72,3 ($\pm 16,9$) минут, а в группе Актилизе 110,2 (± 52) минут ($p = 0,001$). Стент-ретриверные техники применяли у 58% пациентов, аспирация использовалась у 42% пациентов, у 11(22%) пациентов потребовалось применение комбинированных техник. Эффективного восстановления церебрального кровотока удалось достичь у 64% пациентов в первой группе и у 68% во второй группе. Частота эмболии в ранее не заинтересованном бассейне в обеих группах была сопоставима и составляла 12% и 16% соответственно (табл. 2). Частота развития симптомных геморрагических трансформаций (СГТ) в группе Фортелизина и Актилизе составила 8%. Благоприятный функциональный исход наблюдался у 48% пациентов в первой группе, в группе контроля у 44% пациентов. Летальность в группе Фортелизина - 20% и в группе Актилизе - 24% ($p = 0,77$).

Обсуждение

Внутривенная тромболитическая терапия (ВВ ТЛТ) и механическая тромбэктомия (МТ) - два основных метода реперфузионного лечения острого ишемического инсульта, доказавших свою высокую эффективность. Согласно современным рекомендациям, при наличии

показаний оба метода реперфузионного лечения должны выполняться независимо друг от друга, при этом внутрисосудистые вмешательства необходимо выполнять без ожидания завершения введения тромболитика или наступления клинического эффекта от тромболитической терапии [3], т.е. как можно скорее. Для проведения ВВ ТЛТ рекомендуется использовать препарат Актилизе.

Результаты исследования ФРИДА доказали, что отечественный препарат Фортелизин как тромболитическое средство показал свою безопасность и эффективность при оказании помощи пациентам с острым ишемическим инсультом, госпитализация которых была осуществлена в первые 4,5 ч от проявления симптомов [2]. В данной работе мы оценили безопасность и эффективность использования препарата Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии острого ишемического инсульта в каротидном бассейне в сроки до 4,5 часов от старта заболевания.

Эффективного восстановления кровотока удалось достичь у 64% пациентов в группе Фортелизина и 68% в группе Актилизе ($p = 0,77$). Схожая эффективность этапной реперфузионной терапии была достигнута в ранее опубликованных работах [5-8].

Метод выполнения МТ в представленной работе определялся оператором самостоятельно и зависел от его предпочтений, опыта и анатомических особенностей пациента. Частота применяемых методов восстановления кровотока (стент-ретривер, аспирация, комбинированные техники) в исследуемых группах достоверно не отличались и составили 56%, 44%, 20% в первой группе и 60%, 40%, 24% во второй группе соответственно. Несмотря на то, что многочисленные исследования и метаанализы не выявили преимущество аспирации над стент-ретриверами, многие авторы отдают предпочтение именно аспирационным методикам, как методу первой линии [5,6]. По данным Б.Г. Алекаяна, в 2021 году в России из 3946 МТ выполненных в России, аспирацию как метод первого выбора применили у 58,4% пациентов, а стент-ретриверы только у 15,8% пациентов [7]. Однако регистр Санкт-Петербурга демонстрирует, что конверсия на второй метод при применении стент-ретривера как первого метода происходила в 14,2% наблюдений, а при выборе первым методом аспирационных техник к конверсии прибегали в 47,7% наблюдений [5]. В настоящее время все больше работ, говорящих о необходимости применения комбинированных техник для достижения эффективного кровотока при первом проходе [8]. В нашей работе комбинированные техники использовались лишь при неудачных попытках применить стент-ретривер или аспирацию, что связано со значительным удорожанием вмешательства при применении комбинированных техник.

В представленном исследовании наблюдалась тенден-

ция к увеличению частоты благоприятного функционального исхода в группе Фортелизина (48%) в сравнении с группой Актилизе (44%), однако разница была не достоверна. Зарубежные авторы указывают, что при выполнении МТ благоприятные функциональные исходы должны быть не менее, чем у 30% прооперированных пациентов [9].

Геморрагические трансформации остаются грозным осложнением при выполнении реперфузионной терапии ишемического инсульта, а частота развития СГТ варьирует от 1,7% до 18% [5,6,8,10]. В нашей работе частота развития ПГ1 в группе Фортелизина составила 8%, в группе Актилизе - 12% ($p = 0,58$). Тенденция к снижению развития ПГ1 в группе Фортелизина можно объяснить минимальным снижением циркулирующего фибриногена за счет его фибринспецифичного воздействия [10]. Ранние работы указывают, что уровень фибриногена связан с геморрагической трансформацией у пациентов с острым ишемическим инсультом после тромболиза [11]. В работе Lin С. и соавт., было показано, что низкий уровень фибриногена является независимым предиктором развития СГТ при выполнении МТ ($p = 0,002$) [12]. Другой причиной снижения частоты развития СГТ является короткий, двухфазный период полувыведения Фортелизина. Начальный, преобладающий, составляет $5,11 \pm 0,56$ мин и $32,67 \pm 2,12$ мин в терминальной фазе [13]. Препарат Актилизе также имеет короткий период полувыведения, но за счет инфузии препарата этот факт может оказать влияние на вероятность появления геморрагических осложнений во время вмешательства.

Преимуществом Фортелизина в проведении этапной реперфузионной терапии является возможность его болюсного введения, что упрощает его практическое применение и теоретически должно сокращать временной промежуток от поступления пациента в стационар до его поступления в операционную. В данном исследовании наблюдалось достоверное снижение данного показателя, которое, в среднем, составило 72,3 мин в группе Фортелизина и 110,2 минут в группе Актилизе ($p = 0,001$). Возможность болюсного введения особенно удобна при проведении так называемой «бриджинг» терапии, когда пациент первоначально поступает в первичный сосудистый центр, где ему болюсно вводится Фортелизин, а далее осуществляется перевод пациента в региональный сосудистый центр для выполнения МТ.

Стандартная дозировка введения Фортелизина снижает риск неправильного расчета препарата и ошибок по объему его введения. Ранее опубликованное исследование GUSTO продемонстрировало, что частота назначения Алтеплазы в неправильных дозировках, наблюдалась у 11% пациентов, что увеличивало смертность у этих пациентов на 40% [14].

Наше исследование демонстрирует, что препарат Фортелизин не уступает препарату Актилизе при про-

ведении этапной реперфузионной терапии. При этом необходимо сделать акцент, что стоимость отечественного препарата значительно ниже зарубежного препарата, а наличие собственного производства позволяет получать данный препарат независимо от влияния внешнеполитических факторов.

Заключение

Представленное исследование демонстрирует безопасность и эффективность препарата Фортелизин при проведении этапной реперфузионной терапии в сравнении с препаратом Актилизе. ■

Список литературы

1. Рамазанов Г.Р., Коков Л.С., Шамалов Н.А. и др. Первый случай тромболитической терапии при помощи неиммунногенной стафилокиназы у пациентки с ишемическим инсультом, получающей дабигатрана этексилат, с последующей тромбэктомией *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022; 122(6): 145-151.
<https://doi.org/10.17116/jnevro2022122061145>
2. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Никонов А.А. и др. Исследовательская группа «ФРИДА». Неиммунногенная рекомбинантная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с острым ишемическим инсультом через 4-5 ч после появления симптомов в России (ФРИДА): рандомизированное открытое многоцентровое исследование с параллельными группами, не имеющее неполноценности. *Неврология Ланцет*. 2021; 20(9): 721-728.
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00210-6)
3. Клинические рекомендации «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». 2021.
https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2
4. von Kummer R., Broderick J.P., Campbell B.C.V., et al. The Heidelberg Bleeding Classification. Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2015; 46: 2981-2986.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010049>
5. Савелло А.В., Вознюк И.А., Свистов Д.В. и др. Результаты лечения ишемического инсульта с применением внутрисосудистой тромбоэмболэктомии в условиях региональных сосудистых центров в мегаполисе (Санкт-Петербург). *Журнал неврологии и психиатрии*. 2018; 2: 54-63.
<https://doi.org/10.17116/jnevro201811812254>
6. Скрыпник Д.В., Анисимов К.В., Боцина А.Ю. и др. Результаты эндоваскулярного лечения пациентов с окклюзиями крупных церебральных артерий в мегаполисе. Данные Московского инсультного регистра за 2019 г. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2020; 12(5): 9-17.
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-9-17>
7. Алесян Б.Г., Григорьян А.М., Стаферов А.В. и др. Рентгенэндоваскулярная диагностика и лечение заболеваний сердца и сосудов в российской Федерации - 2021 год. *Эндоваскулярная хирургия*. 2022; 9: 5-254.
8. Бабичев К.Н., Кандыба Д.В., Савелло А.В. и др. Анализ эффективности комбинированных методов механической реперфузии в сравнении со стандартной тромбэктомией при лечении острого ишемического инсульта в каротидном бассейне. *Эндоваскулярная хирургия*. 2019; 6(1): 5-12.
<https://doi.org/10.24183/2409-4080-2019-6-1-5-12>
9. Shams T.A., Zaidat O.B., Yavagal D.C., et al. Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN) Stroke Interventional Laboratory Consensus (SILC) Criteria: A 7M Management Approach to Developing a Stroke Interventional Laboratory in the Era of Stroke Thrombectomy for Large Vessel Occlusions. *Intervent Neurol*. 2016; 5(1-2): 1-28.
<https://doi.org/10.1159/000443617>
10. Вышлов Е.В., Алексеева Я.В., Герасимец Е.А. и др. Экспериментальные и клинические исследования стафилокиназы и Фортелизина. *Кардиология: новости, мнения, обучение*. 2017; 2: 1-5.
11. Xiahong X., Changsong L., Wan T., et al. Risk Factors for Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction: A Retrospective Single-Center Study. *World Neurosurg*. 2017; 101: 155-160.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.091>
12. Lin C., Pan H., Qiao Y., et al. Fibrinogen Level Combined With Platelet Count for Predicting Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Mechanical Thrombectomy. *Front. Neurol*. 2021; 12: 716020.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.716020>
13. Инструкция по применению к препарату Фортелизин.
https://www.vidal.ru/drugs/fortesilin_38617
14. Cannon C.P. Thrombolysis medication errors: benefits of bolus thrombolytic agents. *Am J. Cardiol*. 2000; 85(8A): 17-22.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)00874-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)00874-2)

References

1. Ramazanov GR, Kokov LS, Shamalov NA, et al. First case of thrombolysis with non-immunogenic staphylokinase in a patient with ischemic stroke receiving dabigatran etexilate followed by thrombectomy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022; 122(6): 145-151 [In Russ].
<https://doi.org/10.17116/inevro2022122061145>
2. Gusev EI, Martynov MI, Nikonov AA, et al. Research group «FRIDA». Non-immunogenic recombinant staphylokinase in comparison with alteplase in patients with acute ischemic stroke 4-5 hours after the onset of symptoms in Russia (FRIDA): a randomized open multicenter study with parallel groups, without inferiority. *Neurology Lancet*. 2021; 20(9): 721-728 [In Russ].
[https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(21\)00210-6](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(21)00210-6)
3. Clinical guidelines Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults. 2021 [In Russ].
https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/171_2
4. von Kummer R, Broderick JP, Campbell BCV, et al. The Heidelberg Bleeding Classification. Classification of Bleeding Events After Ischemic Stroke and Reperfusion Therapy. *Stroke*. 2015; 46: 2981-2986.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010049>
5. Savello AV, Voznyuk IA, Svistov DV, et al. Results of treatment of ischemic stroke with intravascular thromboembolectomy in the conditions of regional vascular centers in the metropolis (St. Petersburg). *Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018; 2: 54-63 [In Russ].
<https://doi.org/10.17116/inevro201811812254>
6. Skrypnik DV, Anisimov KV, Botsina AI, et al. The results of endovascular treatment of patients with occlusions of large cerebral arteries in the metropolis. Data from the Moscow Stroke Registry for 2019. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2020; 12(5): 9-17 [In Russ].
<https://doi.org/10.14412/2074-2711-2020-5-9-17>
7. Alekryan BG, Grigoryan AM, Staferov AV, et al. X-ray endovascular diagnosis and treatment of heart and vascular diseases in the Russian Federation - 2021. *Endovascular surgery*. 2022; 9: 5-254 [In Russ].
8. Babichev KN, Kandyba DV, Savello AV, et al. Analysis of the effectiveness of combined methods of mechanical reperfusion in comparison with standard thrombectomy in the treatment of acute ischemic stroke in the anterior circulation. *Endovascular surgery*. 2019; 6(1): 5-12 [In Russ].
<https://doi.org/10.24183/2409-4080-2019-6-1-5-12>
9. Shams TA, Zaidat OB, Yavagal DC, et al. Society of Vascular and Interventional Neurology (SVIN) Stroke Interventional Laboratory Consensus (SILC) Criteria: A 7M Management Approach to Developing a Stroke Interventional Laboratory in the Era of Stroke Thrombectomy for Large Vessel Occlusions. *Intervent Neurol*. 2016; 5(1-2): 1-28.
<https://doi.org/10.1159/000443617>
10. Vyshlov EV, Alekseeva IV, Gerasimets EA, et al. Experimental and clinical studies of staphylokinase and Fortelizin. *Cardiology: news, opinions, training*. 2017; 2: 1-5 [In Russ].
11. Xiahong X, Changsong L, Wan T, et al. Risk Factors for Hemorrhagic Transformation After Intravenous Thrombolysis in Acute Cerebral Infarction: A Retrospective Single-Center Study. *World Neurosurg*. 2017; 101: 155-160.
<https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.01.091>
12. Lin C, Pan H, Qiao Y, et al. Fibrinogen Level Combined With Platelet Count for Predicting Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients Treated With Mechanical Thrombectomy. *Front. Neurol*. 2021; 12: 716020.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2021.716020>
13. Instructions for use for the drug Fortelysin [In Russ].
https://www.vidal.ru/drugs/fortesilin_38617
14. Cannon CP. Thrombolysis medication errors: benefits of bolus thrombolytic agents. *Am J. Cardiol*. 2000; 85(8A): 17-22.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9149\(00\)00874-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9149(00)00874-2)

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ВОЛОДУХИН МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ – [ORCID: 0000-0001-8245-1996]

д.м.н., заведующий отделением РХМДиЛ,
 ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»,
 420101 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карбышева, 12а;
 профессор кафедры кардиологии, рентгенэндоваскулярной и сердечно-сосудистой хирургии,
 Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ,
 420012 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 36;
 доцент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии,
 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
 420012 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49;

ПОДШИВАЛОВ ИГОРЬ АЛЕКСЕЕВИЧ – [ORCID: 0009-0008-1139-358X]

врач РЭДЛ, ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»,
 420101 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карбышева, 12а;
 ассистент кафедры сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии,
 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
 420012 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49;

ХАСАНОВА ДИНА РУСТЕМОВНА – [ORCID: 0000-0002-8825-2346]

д.м.н., главный внештатный специалист по ангионеврологии МЗ РТ,
 профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС,
 ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ,
 420012 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, 49;

ДЕМИН ТИМУР ВИКТОРОВИЧ – [ORCID: 0000-0002-0029-8113]

к.м.н., заведующий неврологическим отделением для больных
 с острым нарушением мозгового кровообращения,
 ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»,
 420101 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карбышева, 12а;

ЗАГИДУЛЛИН БУЛАТ ИСКАНДАРОВИЧ – [ORCID: 0000-0001-5294-7288]

к.м.н., заведующий отделением РХМДиЛ; ГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи»,
 423803 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Набережные Челны,
 Набережночелнинский проспект, 18;

МУХАМАДИЕВА ЮЛИЯ СЕРГЕЕВНА – [ORCID: 0009-0006-4380-8546]

заведующая неврологическим отделением
 для больных с острым нарушением мозгового кровообращения,
 ГАУЗ «Больница скорой медицинской помощи»,
 423803 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Набережные Челны,
 Набережночелнинский проспект, 18;

МИНГАЗЕТДИНОВ МАРАТ АКМАЛЕТДИНОВИЧ – [ORCID: 0009-0005-6011-969X]

заведующий отделением РХМДиЛ, ГАУЗ «Городская клиническая больница №7»,
 420103 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54;

ЮСУПОВ РАМИЛЬ ИЛЬДАРОВИЧ [ORCID: 0009-0007-0671-2833]

врач РЭДЛ; ГАУЗ «Городская клиническая больница №7»,
 420103 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, 54;

ХАЙРУЛЛИН РУСТЕМ НАИЛЕВИЧ – [ORCID: 0000-0002-0006-1386]

д.м.н., член-корреспондент Академии наук Республики Татарстан,
 генеральный директор, ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр»,
 420101 Российская Федерация, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Карбышева, 12а.

Конфликт интересов, информация о клинической базе и финансировании

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Работы выполнены на базе
 трех сосудистых центров Республики Татарстан (ГАУЗ МКДЦ г. Казань;
 ГАУЗ «Городская клиническая больница №7» г. Казань;
 ГАУЗ БСМП г. Набережные Челны.