

# Сравнительная характеристика эффективности и безопасности оригинальной алтеплазы и ее биоаналога при лечении ишемического инсульта в реальной клинической практике

© С.В. МАРЧЕНКО<sup>1</sup>, В.В. ГИЛЬ<sup>2</sup>, И.Г. ГИЛЬ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Республика Беларусь;

<sup>2</sup>УО «Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь;

<sup>3</sup>УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи», Минск, Республика Беларусь

## Резюме

**Цель исследования.** Сравнительный анализ между оригинальной алтеплазой (Актилизе) и ее биоаналогом (Ревелиза) по параметрам эффективности и безопасности в условиях реальной клинической практики в Республике Беларусь.

**Материал и методы.** В когортное исследование включены 420 пациентов (средний возраст 69 лет): 219 (52,1%) мужчин и 201 (47,9%) женщина. Всем пациентам была проведена тромболитическая терапия алтеплазой в течение 4,5 ч от появления симптомов ишемического инсульта (ИИ) согласно утвержденной тактике Республики Беларусь и в соответствии с международными рекомендациями. Пациенты были разделены на 2 группы: 215 — получили препарат Ревелиза, 205 — Актилизе.

**Результаты.** На момент поступления пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, оценке по шкале ASPECTS, однако было выявлено статистически значимое различие по шкале NIHSS, обусловленное большим числом пациентов с показателем NIHSS=16—25 баллов в группе Актилизе. Оценка преморбидной инвалидизации также имела статистически значимое различие — пациентов, которые уже до заболевания имели функциональные ограничения разной степени, было больше в группе Ревелиза — 83 (38,6%) против 62 (28,3%) в группе Актилизе. Клинические исходы в группах были сопоставимы, доля пациентов, достигших уровня mRS=0—1 балл при выписке, в группе Актилизе составила 41,5%, в группе Ревелиза — 42,8%. В группе Ревелиза было статистически значимо меньшее количество летальных исходов — 15 (7,0%) против 29 (14,1%) в группе Актилизе. Больше количество клинически незначимых петехиальных кровоизлияний имело место в группе Актилизе.

**Заключение.** Исследование показало высокий уровень безопасности использования препаратов алтеплазы в рутинной практике. Сравнимые препараты обладали сопоставимой эффективностью в достижении функциональной независимости после ИИ, несмотря на более выраженную преморбидную инвалидизацию пациентов, получивших препарат Ревелиза.

**Ключевые слова:** неврология, ишемический инсульт, тромболитизис, Актилизе, Ревелиза, алтеплаза, биоаналог, rt-PA, реперфузионная терапия, тромболитическая терапия.

## Информация об авторах:

Марченко С.В. — <https://orcid.org/0009-0000-3905-0433>

Гиль В.В. — <https://orcid.org/0009-0007-3695-1771>

Гиль И.Г. — <https://orcid.org/0009-0008-6023-5801>

**Автор, ответственный за переписку:** Марченко С.В. — e-mail: sergey.marchenko.2021@yandex.by

## Как цитировать:

Марченко С.В., Гиль В.В., Гиль И.Г. Сравнительная характеристика эффективности и безопасности оригинальной алтеплазы и ее биоаналога при лечении ишемического инсульта в реальной клинической практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2024;124(3 вып. 2):1–6. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240321>

## Comparative characteristics of the efficacy and safety of the original alteplase and its complete biosimilar in the treatment of ischemic stroke in real clinical practice

© S.V. MARCHENKO<sup>1</sup>, U.V. HIL<sup>2</sup>, I.G. HIL<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus;

<sup>2</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus;

<sup>3</sup>City Clinical Hospital of Emergency Medical Care, Minsk, Belarus

## Abstract

**Objective.** To conduct a comparative analysis between the original alteplase and its biosimilar in terms of efficacy and safety in real clinical practice in the Republic of Belarus.

**Material and methods.** The cohort study included 420 patients. All included patients underwent thrombolytic therapy with alteplase within 4.5 hours of the onset of stroke symptoms according to the approved tactics of the Republic of Belarus and international recommendations. The patients were divided into 2 groups: 215 received the drug Revelisa, 205 — Actilyse.

**Results.** The patients were comparable in gender, age, ASPECTS assessment, but had statistically significant difference in NIHSS was found, due to the large number of patients with NIHSS=16—25 in the Actilyse group. The assessment of premorbid disability also showed a statistically significant difference: there were more patients in the Revelisa group who had functional limitations of varying degrees before the disease, 83 (38.6%) versus 62 (28.3%) patients in the comparison group. Clinical outcomes were comparable, the proportion of patients achieving mRS=0-1 at discharge was 41.5% in group A and 42.8% in group P. The Revelisa demonstrated a statistically significant lower number of deaths in 15 (7.0%) and 29 (14.1%) in the comparison group. The development of a greater number of clinically insignificant petechial hemorrhages was noted after the use of Actilyse.

**Conclusion.** The analysis demonstrated a high level of safety in the use of alteplase preparations in routine practice. The compared fibrinolytics had comparable effectiveness in achieving functional independence after ischemic stroke, despite the more premorbid disability of patients who received a biosimilar.

**Keywords:** *neurology, ischemic stroke, thrombolysis, Actilyse, Revelisa, alteplase biosimilar, rt-PA reperfusion therapy, thrombolytic therapy.*

#### Information about the authors:

Marchenko S.V. — <https://orcid.org/0009-0000-3905-0433>

Hil U.V. — <https://orcid.org/0009-0007-3695-1771>

Hil I.G. — <https://orcid.org/0009-0008-6023-5801>

**Corresponding author:** Marchenko S.V. — e-mail: [sergey.marchenko.2021@yandex.by](mailto:sergey.marchenko.2021@yandex.by)

#### To cite this article:

Marchenko SV, Hil UV, Hil IG. Comparative characteristics of the efficacy and safety of the original alteplase and its complete biosimilar in the treatment of ischemic stroke in real clinical practice. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2024;124(3 vyp 2):1–6. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240321>

Ишемический инсульт (ИИ) остается одним из наиболее серьезных и распространенных неврологических заболеваний, имеющих значительные последствия для здоровья и качества жизни пациентов. ИИ — одна из ведущих причин смертности и инвалидности во всем мире [1]. Основная задача лечения острого ИИ — спасти ишемизированную, но еще жизнеспособную ткань головного мозга путем реканализации окклюзированных мозговых артерий и реперфузии зоны ишемической полутени [2, 3]. Современная стратегия лечения ИИ включает своевременное применение методов реперфузионной терапии, таких как системная тромболитическая терапия (ТЛТ) с введением alteплазы, механическая тромбэкстракция с применением эндоваскулярных устройств или сочетание двух этих методов (этапная реперфузия) [4–7]. Биоаналог оригинальной alteплазы (препарат Ревелиза) стал доступен для пациентов с ИИ в Республике Беларусь с 2022 г. Ревелиза (АО «Генериум», Россия) создана в соответствии с правилами разработки и регистрации биоаналогичных препаратов, доказана ее сопоставимость с оригинальной молекулой alteплазы (Актилизе) по физико-химическим, биологическим свойствам, параметрам иммуногенности, фармакодинамики и фармакокинетики, также была показана сопоставимость клинической безопасности и эффективности [8–11]. В России Ревелиза зарегистрирована с 2018 г. [12]. Применение препарата у пациентов с ИИ показало высокую эффективность и безопасность, при этом полученные результаты соотносились с опубликованными данными регистровых наблюдений для оригинальной alteплазы [13, 14].

Цель исследования — провести сравнительный анализ между оригинальной alteплазой (Актилизе) и ее биоаналогом (Ревелиза) по параметрам эффективности и безо-

пасности в условиях реальной клинической практики в Республике Беларусь.

## Материал и методы

Проведен анализ результатов лечения больных с острым ИИ в условиях реальной клинической практики в ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии» — одном из крупнейших многопрофильных центров Республики Беларусь, в том числе по оказанию помощи пациентам с острыми нарушениями мозгового кровообращения. В Центре развернуто 132 койки для пациентов с инсультом, из них 12 — в отделении анестезиологии и реанимации для таких больных. С 01.01.22 в Центре ведется локальный регистр пациентов с ИИ, получивших реперфузионную терапию (ТЛТ, тромбэкстракция/тромбаспирация или этапная терапия). В период 01.01.22—10.11.22 системная ТЛТ пациентам с ИИ проводилась оригинальной alteплазой (Актилизе), с 11.11.22 — полным биоаналогом российского производства (Ревелиза). Переход на биоаналог был обусловлен бурным ростом количества процедур системной ТЛТ и отказом производителя оригинального препарата в дополнительных поставках.

*Критерии включения и исключения* в исследование установлены в соответствии с показаниями и противопоказаниями для проведения реперфузионной терапии согласно инструкциям к препаратам и в соответствии с Постановлением Минздрава Республики Беларусь от 18.01.18 №8 «Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с неврологическими заболеваниями (взрослое население)» [4], а также в соответствии с клиническими рекомендациями Евро-

союза [6] и США [7]. Показания или противопоказания для проведения рентгеноэндоваскулярных вмешательств определялись в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России «Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых». ID:171. 2021 [5].

Объем диагностических мероприятий при поступлении в приемное отделение включал неврологический осмотр с оценкой по шкале инсульта Национальных институтов здоровья США (NIHSS) и модифицированной шкале Рэнкина (*англ.*: modified Rankin Scale, mRS) при госпитализации и на момент, предшествующий появлению симптомов инсульта (pre-mRS), КТ головного мозга в период не более 20 мин от момента госпитализации с оценкой по шкале Alberta для оценки ранних КТ-изменений при инсульте (*англ.*: Alberta Stroke Program Early CT score, ASPECTS). По показаниям пациентам выполнялись КТ-ангиография брахиоцефальных и интракраниальных артерий и КТ-перфузия. До поступления в стационар бригадами скорой медицинской помощи всем больным выполнялась электрокардиография и определялся уровень глюкозы в крови. Всем пациентам выполнялась КТ головного мозга в сроки 22–36 ч от появления симптомов ИИ с оценкой наличия и выраженности геморрагической трансформации (ГТ) в соответствии с критериями European Co-operative Acute Stroke Study III [15]. При завершении лечения в отделении оценивался клинический исход по шкале mRS, который считался оптимальным при достижении пациентом 0–1 балла и благоприятным — 0–2 балла.

Для анализа выбраны два одинаковых (314 дней) промежутка времени: 01.01.22–10.11.22 и 11.11.22–20.09.23. За период 01.01.22–10.11.22 в Центр был госпитализирован 1681 пациент с острым ИИ, за период 11.11.22–20.09.23 — 1454. Снижение числа пациентов обусловлено завершением во втором квартале 2022 г. пандемии COVID-19 и возвращением коечного фонда больничных организаций здравоохранения к обычным задачам.

Из 1681 пациента 01.01.22–10.11.22 реперфузионная терапия была проведена 272 (16,2%), из них ТЛТ — 223 (13,3%), тромбэкстракция/тромбаспирация — 19 (1,1%), этапная реперфузия — 30 (1,8%). Из 223 пациентов в период терапевтического окна (0–4,5 ч от появления симптомов) ТЛТ получили 205, в период 4,5–9 ч — 18. Системная ТЛТ в этой группе проводилась препаратом Активлизе.

Из 1454 пациентов 11.11.22–20.09.23 реперфузионная терапия проведена 339 (23,3%), из них ТЛТ — 239 (16,4%), тромбэкстракция/тромбаспирация — 36 (2,5%), этапная терапия — 64 (4,4%). Из 239 пациентов в период 0–4,5 ч от появления симптомов ТЛТ получили 215, в период 4,5–9 ч — 24. Системная ТЛТ в этой группе проводилась препаратом Ревелиза.

Таким образом, были сформированы 2 группы: 1-я — 205 пациентов, получивших ТЛТ препаратом Активлизе в период 0–4,5 ч от появления симптомов инсульта, 2-я — 215 пациентов, получивших ТЛТ препаратом Ревелиза в период 0–4,5 ч.

*Статистический анализ* выполнен с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics 27. Проверка данных на соответствие закону нормального распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка (W-тест). Результаты исследования представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Me [Q<sub>25%</sub>; Q<sub>75%</sub>]). Для проверки различий оцениваемых параметров использованы критерии Манна–Уитни и  $\chi^2$ .

## Результаты

В когортное ретроспективное исследование были включены 420 пациентов (219 (52,1%) мужчин и 201 (47,9%) женщина в возрасте 69,0 [61,0; 76,0] года). В 1-й группе возраст пациентов находился в диапазоне от 15 до 93 лет и составил 68,0 [60,0; 75,0] года. Во 2-й группе возраст был в диапазоне от 17 до 95 лет и составил 69,0 [62,0; 79,0] года (**табл. 1**).

Значения оценки состояния по показателю pre-mRS 0 баллов имели место у 278 (67,2%) пациентов, 1 балл — у 81 (19,3%), 2 балла — у 37 (8,8%), 3 балла — у 19 (4,5%), 4 балла — у 5 (1,2%). Несмотря на то что у большинства пациентов в обеих группах преморбидная инвалидизация отсутствовала, число пациентов с инвалидизацией до развития ИИ во 2-й группе было больше ( $n=83$ , 38,6%), чем в 1-й ( $n=62$ , 28,3%). Распределение пациентов по выраженности преморбидной инвалидизации представлено в **табл. 1**.

Значения по шкале ASPECTS при поступлении в 7 баллов имелись у 27 (6,4%) пациентов, 8 баллов — у 27 (6,4%), 9 баллов — у 23 (5,5%), 10 баллов — у 343 (81,7%). В обеих группах диапазон оценок по шкале ASPECTS составил от 7 до 10 баллов. Распределение пациентов в зависимости от оценки по шкале ASPECTS представлено в **табл. 1**. Во всех группах у большинства пациентов отсутствовали ранние признаки повреждения мозга.

На момент госпитализации значения по шкале NIHSS для всех пациентов составили 8 [5; 13] баллов, диапазон значений — от 1 до 27 баллов. В 1-й группе значения по шкале NIHSS составили 10 [6; 15] баллов, во 2-й — 7 [5; 12] баллов. Статистически значимое различие ( $p=0,005$ ) наблюдалось за счет разницы числа пациентов со значениями по шкале NIHSS 16–25 баллов: 41 (20,0%) пациент в 1-й группе против 25 (11,6%) — во 2-й группе.

Таким образом, на момент поступления пациенты были сопоставимы по полу, возрасту, оценке по шкале ASPECTS. При оценке по шкале NIHSS было выявлено статистически значимое различие за счет большего числа пациентов со значениями по шкале NIHSS 16–25 баллов в 1-й группе. Выявлено статистически значимое преобладание числа пациентов с преморбидной инвалидизацией во 2-й группе.

На момент выписки в 1-й группе значения показателя mRS составили 2 [1; 4] балла, во 2-й группе — 2 [1; 3] балла ( $p=0,816$ ). Доля пациентов, достигших оптимального исхода (mRS=0–1 балла), была сопоставима: 41,5 и 42,8% в 1-й и 2-й группах соответственно. Доля пациентов, которые достигли благоприятного исхода (mRS=0–2 балла), также значимо не отличалась (64,9 и 62,6%). Сведения о распределении количества больных по величине показателя mRS в обеих группах представлены в **табл. 2** и на **рисунке**.

ГТ отсутствовала у 176 (85,9%) пациентов 1-й группы и 195 (90,7%) — 2-й. Распределение по группам пациентов, у которых определялись петехиальные кровоизлияния 1-го или 2-го типов (ПК1–ПК2) или паренхиматозные гематомы 1-го или 2-го типов (ПГ1–ПГ2), представлено в **табл. 2**.

При сопоставимой эффективности в достижении оптимального клинического исхода у пациентов с ИИ после ТЛТ в терапевтическом окне 0–4,5 ч оказалось, что во 2-й группе было значимо меньше летальных исходов ( $n=15$ , 7,0%), чем в 1-й ( $n=29$ , 14,1%). Частота развития геморрагических осложнений после проведенного лечения отличалась только за счет большего количества клинически незначимых петехиальных кровоизлияний в 1-й группе ( $p<0,001$ ).

**Таблица 1. Характеристика наблюдавшихся пациентов на момент госпитализации**

**Table 1. Characteristics of observed patients at the time of hospitalization**

Характеристика	1-я группа (n=205)	2-я группа (n=215)	p
<b>Пол</b>			
женский, n (%)	94 (45,85)	106 (49,30)	
мужской, n (%)	111 (54,15)	109 (50,70)	
Возраст, годы, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	68,0 [60,0; 75,0]	69,0 [62,0; 79,0]	0,045
<b>Значения показателя pre-mRS, баллы</b>			
в группе в целом, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	0,0 [0,0; 1,0]	0,0 [0,0; 1,0]	0,01
pre-mRS=0, n (%)	147 (71,7)	132 (61,4)	
pre-mRS=1, n (%)	43 (21,0)	38 (17,7)	
pre-mRS=2, n (%)	9 (4,4)	28 (13,0)	
pre-mRS=3, n (%)	5 (2,4)	13 (6,0)	
pre-mRS=4, n (%)	1 (0,5)	4 (1,9)	
<b>Значения по шкале NIHSS, баллы</b>			
в группе в целом, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	10,0 [6,0; 15,0]	7,0 [5,0; 12,0]	0,005
NIHSS=1–5, n (%)	50 (24,4)	58 (27,0)	
NIHSS=6–15, n (%)	111 (54,1)	131 (60,9)	
NIHSS=16–25, n (%)	41 (20,0)	25 (11,6)	
NIHSS=26 и более, n (%)	3 (1,5)	1 (0,5)	
<b>Значения по шкале ASPECTS, баллы</b>			
ASPECTS=10, n (%)	176 (85,9)	167 (77,7)	
ASPECTS=9, n (%)	6 (2,9)	17 (7,9)	
ASPECTS=8, n (%)	9 (4,4)	18 (8,4)	
ASPECTS=7, n (%)	14 (6,8)	13 (6,1)	

**Таблица 2. Эффективность и безопасность ТЛТ**

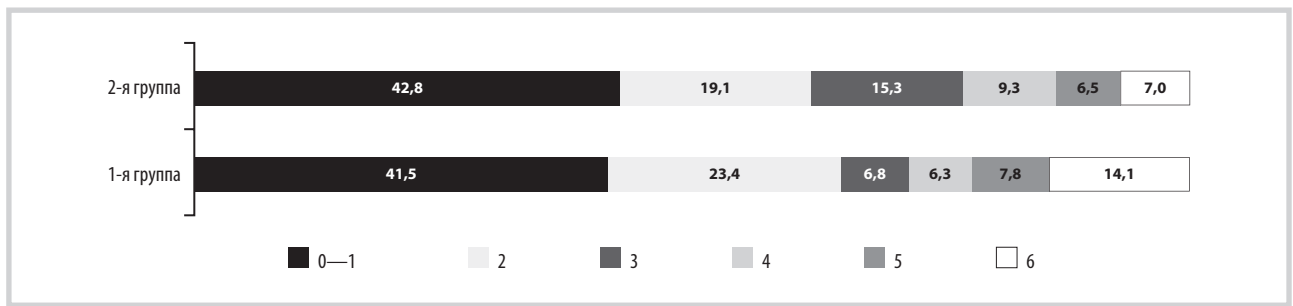
**Table 2. Efficacy and safety of thrombolytic therapy**

Характеристика	1-я группа (n=205)	2-я группа (n=215)	p
<b>Шкала mRS, баллы</b>			
mRS, Me [Q <sub>25%</sub> ; Q <sub>75%</sub> ]	2,0 [1,0; 4,0]	2,0 [1,0; 3,0]	0,816
mRS=0–1 (оптимальный результат); n (%)	85 (41,5)	92 (42,8)	
mRS=2; n (%)	48 (23,4)	41 (19,1)	
mRS=3; n (%)	14 (6,8)	33 (15,3)	
mRS=4; n (%)	13 (6,3)	20 (9,3)	
mRS=5; n (%)	16 (7,8)	14 (6,5)	
mRS=6 (летальный исход); n (%)	29 (14,1)	15 (7,0)	0,002
<b>ГТ</b>			
нет ГТ, n (%)	176 (85,9)	195 (90,7)	0,085
ПК1-ПК2, n (%)	20 (9,7)	10 (4,7)	<0,001
ПГ1-ПГ2, n (%)	9 (4,4)	10 (4,7)	

## Обсуждение

Представленные результаты позволили оценить эффективность ТЛТ в условиях реальной клинической практики оригинальной алтеплазой и ее биоаналогом, сравнить два препарата по параметрам эффективности и безопасности в популяции пациентов с ИИ Республики Беларусь. К ограничению нашего исследования относится его ретроспективный дизайн. Выбранный нами ме-

тод сплошной выборки по временному параметру привел к некоторым различиям в базовых характеристиках сравниваемых групп. Так, было отмечено неравномерное распределение пациентов в группах по оценке по шкале NIHSS — большее число пациентов со значениями по шкале NIHSS=16–25 баллов в 1-й группе, что могло стать причиной значимой разницы в количестве летальных исходов. Ранее было продемонстрировано, что показатель NIHSS >17 баллов при поступлении является неза-



**Выраженность инвалидизации у обследованных больных при выписке из стационара, шкала mRS, %.**  
**Severity of disability in examined patients upon discharge from hospital, mRS scale, %.**

висимым предиктором внутрибольничной смерти пациентов (ОШ=1,17, 95% ДИ 1,05—1,30,  $p=0,004$ ) [16]. Кроме того, анализ данных 10 242 пациентов с ИИ после системной ТЛТ продемонстрировал, что тяжесть инсульта на момент поступления может быть фактором риска развития ГТ [17]. В нашем исследовании не установлено значимого отличия количества симптомных ГТ, несмотря на базовые различия групп при оценке по шкале NIHSS. Было зарегистрировано лишь значимо большее количество незначимых петехиальных кровоизлияний в 1-й группе. Во 2-ю группу было включено больше пациентов с инвалидизацией до появления первых симптомов инсульта — число пациентов с показателем pre-mRS 2—4 балла было в 3 раза больше ( $n=45$  и  $n=15$  соответственно). При этом доля пациентов, достигших оптимального клинического исхода по оценке mRS (0—1 балла), при выписке значимо не отличалась: 41,5% — в 1-й группе и 42,8% — во 2-й. В целом результаты нашего исследования согласуются с ранее опубликованными данными применения алтепла-

зы в рутинной практике и демонстрируют высокий уровень эффективности и безопасности как для биоаналога, так и для оригинальной алтеплазы.

## Заклучение

Проведенный анализ продемонстрировал высокий уровень безопасности использования оригинального фибринолитика и его полного биоаналога. Сравнимые фибринолитики обладали сопоставимой эффективностью в достижении функциональной независимости после ИИ, несмотря на более выраженную преморбидную инвалидизацию пациентов, получивших полный биоаналог алтеплазы. Полный биоаналог алтеплазы продемонстрировал статистически значимое снижение количества летальных исходов.

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

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet. Neurology*. 2021;20(10):795–820. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0)
- Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia — the ischemic penumbra. *Stroke*. 1981;12(6):723–725. <https://doi.org/10.1161/01.str.12.6.723>
- Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):353–359. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2003.025825>
- Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18.01.2018 №8 «Об утверждении клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)». *Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus 01/18/2018 No. 8 «On approval of the clinical protocol «Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)».* (In Russ.).
- Клинические рекомендации. Ишемический инсульт и транзиторная ишемическая атака у взрослых. 2021. Ссылка активна на 12.02.24. *Clinical recommendations. Ischemic stroke and transient ischemic attack in adults*. ID:171. 2021. (In Russ.). Link active at 02/12/2024. [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/171_2)
- Fonseca GM, Padiglioni AC, de la Ossa NP, et al. European Stroke Organization (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*. 2021;6(1):1–63. <https://doi.org/10.1177/2396987321989865>
- Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):344–418. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
- Чашинова Д.В., Шамонов Н.А., Вассарайс Р.А., Куллай Д.А. Разработка высокоэффективной технологии очистки рекомбинантного тканевого активатора плазминогена. *Фармация*. 2019;68(4):39–46. Chashchinova DV, Shamonov NA, Vassarais RA, Kudlay DA. Development of a highly effective technology for purification of recombinant tissue plasminogen activator. *Pharmacy*. 2019;68(4):39–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-04-06>
- Гусарова В.Д., Пантюшенко М.С., Симонов В.М. и др. Физико-химические и биологические свойства биоподобного и референтного препаратов тканевого активатора плазминогена. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2019;19(1):39–49. Gusarova VD, Pantyushenko MS, Simonov VM, et al. Physico-Chemical and Biological Properties of Biosimilar and Reference Tissue Plasminogen Activator Products. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2019;19(1):39–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2019-19-1-39-49>
- Кокорин В.А., Маркова О.А., Гордеев И.Г. и др. Сравнительное исследование эффективности и безопасности отечественного рекомбинантного тканевого активатора плазминогена Ревелиза у больных инфарктом миокарда. *Терапия*. 2019;2:42–56.

- Kokorin VA, Markova OA, Gordeev IG, et al. Comparative safety and efficacy study of Russian recombinant tissue plasminogen activator Revelisa® in patients with myocardial infarction. *Therapy*. 2019;2:42-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2019.2.42-57>
11. *Правила проведения исследований биологических лекарственных средств Евразийского Экономического Союза*. Утверждены решением Совета ЕЭК 16 ноября 2016 г №89. Ссылка активна на 12.02.24. *Rules for conducting research on biological medicinal products of the Eurasian Economic Union*. Approved on November 16, 2016 No. 89. Link active as of 02.12.2024. (In Russ.). [https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd\\_21112016\\_89](https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01411954/cncd_21112016_89)
  12. *Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ревелиза ЛП-005158 от 24.04.2023*. Ссылка активна на 12.02.24. *Instructions for medical use of the drug Reveliza LP-005158 dated April 24, 2023*. Link active as of 02/12/2024. (In Russ.). <https://grls.rosminzdrav.ru> Instruction for medical use Revelisa LP-005158
  13. Шамалов Н.А., Солдатов М.А., Климов Л.В. и др. Внутривенная тромболитическая терапия ишемического инсульта препаратом Ревелиза в реальной клинической практике: результаты исследования IVT-AIS-R. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(12 вып. 2):1-8. Shamalov NA, Soldatov MA, Klimov LV, et al. Vnutrivennaya tromboliticheskaya terapiya ishemicheskogo insulta preparatom Reveliza v realnoj klinicheskoy praktike: rezultaty issledovaniya IVT-AIS-R. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2022;122(12 вып. 2):1-8. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202212212242>
  14. Муртазалиева Д.М., Закар'яева А.Р., Сошина Т.Д. и др. Применение отечественного препарата алтеплазы при проведении тромболитической терапии у пациентов с ишемическим инсультом в рутинной практике. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2023;123(8 вып. 2):1-5. Murtazaliev DM, Zakar'yeva AR, Soshina TD, et al. Primenenie otechestvennogo preparata alteplazy pri provedenii tromboliticheskoy terapii u pacientov s ishemicheskim insul'tom v rutinnoy praktike. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii im. S.S. Korsakova*. 2023;123(8 вып. 2):1-5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202312308255>
  15. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *NEJM*. 2008;359(13):1317-1329. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804656>
  16. Ducci RD, Lange MC, Zétola VHF. Predictors of in-hospital mortality and dependence at discharge in patients with MCA stroke with intravenous thrombolysis. *Int Emerg Med*. 2017;12(4):453-460. <https://doi.org/10.1007/s11739-016-1590-8>
  17. Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. *Stroke*. 2012;43(9):2293-2299. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.660415>

Поступила 19.02.2024

Received 19.02.2024

Принята к печати 29.02.2024

Accepted 29.02.2024