

DOI: <https://doi.org/10.51922/2616-633X.2026.10.1.2740>

РЕПЕРФУЗИОННАЯ СТРАТЕГИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОСТРЫМ ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ НА ФОНЕ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ. ЧАСТЬ 1

М.В. Тур¹, С.В. Марченко¹, Е.М. Балыш², Е.А. Григоренко², Н.П. Митьковская²ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», г. Минск, Республика Беларусь¹УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь²

turmarya@gmail.com

УДК 616.831-005.4-085

Ключевые слова: острый ишемический инсульт; фибрилляция предсердий; прямые оральные антикоагулянты; антагонисты витамина К; внутривенная тромболитическая терапия; внутрисосудистая тромбэкстракция; этапная реперфузия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ. М.В. Тур, С.В. Марченко, Е.М. Балыш, Е.А. Григоренко, Н.П. Митьковская. Реперфузионная стратегия у пациентов с острым ишемическим инсультом на фоне антикоагулянтной терапии. Часть 1. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*, 2026, Т. 10, № 1, С. 2740–2751.

Введение. Фибрилляция предсердий является одной из ведущих причин кардиоэмболического острого ишемического инсульта и основным показанием к длительной антикоагулянтной терапии. При развитии острого ишемического инсульта на фоне антикоагулянтной терапии выбор реперфузионной стратегии затруднен необходимостью быстрого принятия решения в условиях ограниченного терапевтического окна, потенциальным риском геморрагических осложнений и невозможностью во всех случаях быстро оценить клинически значимую остаточную антикоагулянтную активность.

Цель. Обобщить современные данные о выборе реперфузионной стратегии у пациентов с острым ишемическим инсультом, получающих антагонисты витамина К или прямые оральные антикоагулянты, с акцентом на безопасность внутривенной тромболитической терапии, лабораторную оценку антикоагулянтного статуса, реверсию антикоагулянтного эффекта и роль внутрисосудистой тромбэкстракции.

Основное содержание обзора. У пациентов, принимающих антагонисты витамина К, ключевым лабораторным критерием возможности проведения внутривенной тромболитической терапии остается значение международного нормализованного отношения. При применении прямых оральных антикоагулянтов решение должно учитывать тип препарата,

время последнего приема, функцию почек, доступность специфических лабораторных тестов и индивидуальный геморрагический риск. Современные наблюдательные данные свидетельствуют о потенциальной безопасности внутривенной тромболитической терапии у тщательно отобранных пациентов с недавним приемом прямых оральных антикоагулянтов, однако отсутствие рандомизированных исследований и единых лабораторных порогов требует осторожной интерпретации этих результатов. Реверсия антикоагулянтного эффекта может рассматриваться в отдельных клинических сценариях, но не является универсальным способом расширения показаний к тромболитической терапии. При окклюзии крупных церебральных сосудов внутрисосудистая тромбэкстракция сохраняет ключевое значение и не должна задерживаться из-за уточнения антикоагулянтного статуса.

Заключение. Обобщение опубликованных данных обосновывает необходимость разработки локальных алгоритмов выбора реперфузионной стратегии у пациентов с острым ишемическим инсультом на фоне антикоагулянтной терапии. Такой алгоритм должен быть направлен на сокращение времени до реперфузии, снижение вариабельности клинических решений и минимизацию необоснованного отказа от эффективного реперфузионного лечения.

REPERFUSION STRATEGY IN PATIENTS WITH ACUTE ISCHEMIC STROKE RECEIVING ANTICOAGULANT THERAPY

M.V. Tur¹, S.V. Marchenko¹, E.M. Balysh², E.A. Grigorenko², N.P. Mitkovskaya²Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus¹Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus²

Key words: acute ischemic stroke; atrial fibrillation; direct oral anticoagulants; vitamin K antagonists; intravenous thrombolysis; endovascular thrombectomy; bridging therapy.

FOR REFERENCES. M.V. Tur, S.V. Marchenko, E.M. Balysh, E.A. Grigorenko, N.P. Mitkovskaya. Reperfusion Strategy in Patients With Acute Ischemic Stroke Receiving Anticoagulant Therapy. *Neotlozhnaya kardiologiya i kardiovaskulyarnye riski* [Emergency cardiology and cardiovascular risks], 2026, vol. 10, no. 1, pp. 2740–2751.

Background. Atrial fibrillation is one of the leading causes of cardioembolic acute ischemic stroke and a major indication for long-term anticoagulant therapy. In patients who develop acute ischemic stroke while receiving anticoagulants, the selection of a reperfusion strategy is complicated by the need for rapid decision-making within a limited therapeutic time window, the potential risk of hemorrhagic complications, and the inability in some cases to promptly assess clinically relevant residual anticoagulant activity.

Objective. To summarize current evidence on the selection of a reperfusion strategy in patients with acute ischemic stroke receiving vitamin K antagonists or direct oral anticoagulants, with a focus on the safety of intravenous thrombolysis, laboratory assessment of anticoagulant status, reversal of anticoagulant effect, and the role of endovascular thrombectomy.

Key Content and Findings. In patients receiving vitamin K antagonists, the international normalized ratio remains the key laboratory criterion for determining eligibility for intravenous thrombolysis. In patients treated with direct oral anticoagulants, decision-making should take into account

the specific drug, time since last intake, renal function, availability of specific laboratory assays, and individual hemorrhagic risk. Contemporary observational data suggest that intravenous thrombolysis may be safe in carefully selected patients with recent direct oral anticoagulant intake; however, the absence of randomized trials and universally accepted laboratory thresholds requires cautious interpretation of these findings. Reversal of anticoagulant effect may be considered in selected clinical scenarios, but it should not be regarded as a universal approach to expanding eligibility for thrombolytic therapy. In patients with large-vessel occlusion, endovascular thrombectomy remains a key reperfusion strategy and should not be delayed for clarification of anticoagulant status.

Conclusions. The available evidence supports the development of locally adapted algorithms for selecting a reperfusion strategy in patients with acute ischemic stroke receiving anticoagulant therapy. Such algorithms should aim to reduce time to reperfusion, decrease variability in clinical decision-making, and avoid inappropriate withholding of effective reperfusion therapy.

Введение

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространённой тахикардией и одним из ведущих факторов риска кардиоэмболического инсульта, что определяет широкое применение антагонистов витамина К (АВК) и прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК) для первичной и вторичной профилактики тромбоэмболических осложнений. ФП и ассоциированный с ней острый ишемический инсульт (ОИИ) сохраняют высокую медико-социальную значимость, что определяет необходимость совершенствования подходов к неотложной реперфузионной терапии [1, 2].

Пациенты с ОИИ на фоне антикоагулянтной терапии представляют собой клинически сложную группу с точки зрения выбора реперфузионной стратегии, прежде всего внутривенной тромболитической терапии (ВВ ТЛТ). Основные трудности обусловлены необходимостью быстрого принятия решения в условиях ограниченного времени, потенциально высокого риска геморрагических осложнений и нередко невозможности оперативно подтвердить или исключить клинически значимую остаточную антикоагулянтную активность. В этих условиях возникает закономерное противоречие между необходимостью максимально ранней реперфузии и обеспечением безопасности тромболитической терапии, особенно у пациентов с предполагаемой окклюзией крупных церебральных сосудов, требующей своевременной маршрутизации с целью проведения внутрисосудистой тромбэкстракции (ВСТЭ).

Цель работы – обобщить современные данные литературы о выборе реперфузионной стратегии у пациентов с острым ишемическим инсультом, получающих АВК или ПОАК, с акцентом на безопасность ВВ ТЛТ, лабораторную оценку остаточной антико-

агулянтной активности, реверсию антикоагулянтного эффекта и роль ВСТЭ. Обзор направлен на формулирование теоретических предпосылок для последующей разработки локального алгоритма ведения данной категории пациентов.

В Республике Беларусь оказание медицинской помощи пациентам с ОИИ регламентируется действующими нормативными правовыми актами Министерства здравоохранения, включая клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» (постановление от 18.01.2018 № 8 с изменениями от 08.08.2025 № 72) [3]. Данный протокол определяет условия выполнения ВВ ТЛТ у пациентов, принимающих антикоагулянтные лекарственные препараты: при использовании АВК – при МНО $\leq 1,7$, в случае недавнего приёма ПОАК (в течение предшествующих 48 часов) – при отсутствии повышения ТВ/МНО. Кроме того, клинический протокол предусматривает эндоваскулярную реканализацию / ВСТЭ как стратегию выбора при проксимальных окклюзиях крупных церебральных сосудов, а также при противопоказаниях к ВВ ТЛТ или при МНО $> 1,7$. С учётом быстро обновляющейся доказательной базы по реперфузионной терапии у пациентов, получающих антикоагулянты, регулярное обновление клинических протоколов и «дорожных карт» оказания специализированной медицинской помощи при ОИИ является ключевым условием обеспечения ее качества и безопасности.

В обзорной работе Diaz et al. (2025), посвящённой современным направлениям внутривенной тромболитической терапии при ОИИ, отдельно подчёркнута клиническая значимость проблемы реперфузии у пациентов, получающих антикоагулянты. Авторы указывают, что кардиоэмболический вариант инсульта, преимущественно ассоции-

ированный с фибрилляцией предсердий, составляет около 30% случаев ОИИ, а в эпоху ПОАК до одного из шести пациентов, потенциально подходящих для ВВ ТЛТ, поступают в терапевтическое окно на фоне недавнего (<48 часов) приёма ПОАК. Это делает данное ограничение выполнения ВВ ТЛТ одним из существенных факторов, сужающих доступ к реперфузионному лечению, и определяет высокую актуальность разработки безопасных критериев отбора пациентов, получающих ПОАК, для проведения тромболизиса [4].

При подготовке обзора были проанализированы клинические рекомендации, регистровые и когортные исследования, серии наблюдений, обзорные публикации и экспертные документы, посвящённые выбору реперфузионной стратегии у пациентов с ОИИ на фоне антикоагулянтной терапии. Основное внимание уделяли безопасности и эффективности ВВ ТЛТ у пациентов, принимающих АВК или ПОАК, лабораторной оценке остаточной антикоагулянтной активности, реверсии антикоагулянтного эффекта, роли ВСТЭ при окклюзии крупных церебральных сосудов и принципам этапной реперфузии. Приоритет отдавали актуальным международным рекомендациям, крупным наблюдательным исследованиям и публикациям, имеющим значение для клинического принятия решения. Актуализация поиска информационных источников выполнена по состоянию на 05.03.2026.

Обзор опубликованных данных

Базовые понятия и определения

Под антикоагулянтной терапией у пациентов с фибрилляцией предсердий и ОИИ обычно подразумевают применение антагонистов витамина К (АВК; в частности, варфарин) и прямых пероральных антикоагулянтов (ПОАК). ПОАК включают ингибитор тромбина дабигатран и ингибиторы фактора Ха (апиксабан, ривароксабан, эдоксабан) [5]. Их фармакокинетика характеризуется быстрым достижением пиковых концентраций и сравнительно коротким периодом полувыведения, что принципиально отличает ПОАК от АВК с более длительным и вариабельным влиянием на синтез факторов свертывания.

Ключевым фактором при решении вопроса о выполнении ВВ ТЛТ у пациентов с ОИИ, принимающих антикоагулянтные лекарственные препараты, является остаточная антикоагулянтная активность, то есть наличие клинически значимого антикоагулянтного эффекта в момент планируемого введения тромболитика. Для ПОАК именно невозможность надежно исключить остаточную

активность лежит в основе традиционного «временного» ограничения: международные руководства, как правило, не рекомендуют ВВ ТЛТ при приёме ПОАК в последние 48 часов, если антикоагулянтная активность не может быть исключена. В реальной клинической практике нередко время последнего приёма ПОАК неизвестно или указывается недостоверно (афазия, снижение сознания, отсутствие информанта), поэтому опираться в подобной ситуации только на анамнез не представляется возможным.

Оценка остаточной активности может проводиться с помощью лабораторных исследований, однако их диагностическая ценность и доступность неоднородны. Для АВК базовым тестом является определение международного нормализованного отношения (МНО), отражающего степень гипокоагуляции и традиционно используемого для стратификации риска геморрагических осложнений при ВВ ТЛТ [6]. Для ПОАК рутинные скрининговые тесты (протромбиновое время / МНО и активированное частичное тромбопластиновое время) для исключения / подтверждения клинически значимой активности считаются ненадёжными; более информативны калиброванные лабораторные тесты: для дабигатрана – методы, коррелирующие с анти-Ха активностью (например, разбавленное тромбиновое время / экариновые методики), для ингибиторов Ха – калиброванные anti-Ха тесты [7, 8].

Даже при условии количественной оценки концентрации / активности ПОАК сохраняются некоторые ограничения: недостаточная доступность в режиме 24/7, вариабельность методик и калибровочных, отсутствие универсально принятых пороговых значений безопасности, биологическая вариабельность и критическая зависимость интерпретации от точного времени последнего приёма лекарственного препарата.

В совокупности это определяет центральную методологическую проблему рассматриваемой в данной публикации темы: «остаточная активность» является клинически важным параметром, но её быстрая и надежная верификация в условиях неотложной помощи ограничена, что требует формализации локальных алгоритмов с учетом анамнеза, функции почек, доступности специфических лабораторных тестов, временного фактора и клинического риска.

Внутривенная тромболитическая терапия у пациентов, принимающих антагонисты витамина К

Пациенты, получающие АВК (в частности варфарин), представляют особую категорию при принятии решения о ВВ ТЛТ, поскольку

ку антикоагулянтный эффект АВК определяется снижением синтеза факторов II, VII, IX и X и характеризуется вариабельностью индивидуального ответа, лекарственно-пищевыми взаимодействиями и необходимостью регулярного лабораторного контроля [9]. В отличие от ПОАК, «окно» остаточной антикоагулянтной активности при приеме АВК хуже предсказуемо на основании анамнестических данных и в большей степени нуждается в лабораторной верификации.

Ключевым тестом для стратификации безопасности ВВ ТЛТ у пациентов, принимающих АВК, является МНО [10]. В клинической практике именно значение МНО используется как быстрое и воспроизводимое определение степени гипокоагуляции и, соответственно, риска геморрагических осложнений на фоне ВВ ТЛТ. Накопление клинических данных привело к тому, что ранее абсолютное противопоказание к ВВ ТЛТ при терапии АВК было пересмотрено: в литературе описана возможность проведения ВВ ТЛТ при пороговых значениях МНО $< 1,7$ (или $\leq 1,7$ – в зависимости от протокола) как одного из ключевых условий отбора [11].

Не теряют своей актуальности данные Yaghi et al. (2017), указывающие на то, что предшествующая терапия АВК является фактором риска симптомного внутричерепного кровоизлияния (сВЧК) после ВВ ТЛТ (ассоциация описана независимо от протромбинового времени). При этом вопрос потенциального усиления коагулопатии после введения алтеплазы у пациентов, принимавших АВК, остаётся дискуссионным [12]. При развитии сВЧК после ВВ ТЛТ авторы рассматривают концентрат протромбинового комплекса как опцию быстрой коррекции коагулопатии, особенно у пациентов, получавших АВК и имевших субтерапевтическое, но повышенное МНО в диапазоне 1,3–1,7. При недоступности концентрата протромбинового комплекса допускается введение свежезамороженной плазмы и препаратов витамина К.

Следует подчеркнуть, что даже при формальном отсутствии превышения допустимого порога МНО клиницист сталкивается с необходимостью индивидуальной оценки совокупного геморрагического риска (возраст, тяжесть инсульта, уровень гликемии, артериальное давление, предполагаемый объём инфаркта и др.), поскольку «порог МНО» не отражает все детерминанты геморрагической трансформации.

Алгоритм принятия решения при подозрении на приём пациентом с ОИИ АВК включает: (1) немедленное определение МНО при поступлении; (2) подтверждение отсутствия иных противопоказаний к ВВ ТЛТ; (3) интерпретацию значения МНО в контексте времени «последней известной нормальности», клинической тяжести и факторов риска кро-

воизлияния. При превышении порогового значения МНО проведение ВВ ТЛТ рассматривается как небезопасное; при подозрении на проксимальную окклюзию крупных церебральных сосудов приоритетом становится ВСТЭ (при наличии показаний и доступности).

В клинической практике подход к ВВ ТЛТ у пациентов, получающих АВК, в настоящее время является более стандартизированным, чем у пациентов, принимающих ПОАК, поскольку опирается на доступный и воспроизводимый лабораторный показатель – МНО. В группе АВК ключевая неопределённость связана не столько с отсутствием инструмента быстрой верификации антикоагулянтного эффекта, сколько с необходимостью комплексной оценки суммарного геморрагического риска при формально допустимом уровне МНО. Иными словами, при терапии АВК принятие решения о ВВ ТЛТ определяется не только лабораторным критерием допуска, но и совокупностью клинико-радиологических факторов, тогда как в случае приема пациентом ПОАК основная проблема смещается в сторону верификации остаточной антикоагулянтной активности.

ВВ тромболитическая терапия у пациентов, принимающих ПОАК

Вопрос проведения ВВ ТЛТ у пациентов с ОИИ на фоне приёма ПОАК остаётся одним из наиболее дискуссионных в современной реперфузионной терапии. В отличие от АВК, при назначении ПОАК антикоагулянтный эффект развивается быстро, а концентрация лекарственного препарата в плазме крови в момент поступления может существенно варьировать в зависимости от времени последнего приёма, функции почек, суточной дозы и лекарственных взаимодействий. В международных рекомендациях недавний приём ПОАК традиционно рассматривается как ограничение для проведения ВВ ТЛТ, если антикоагулянтная активность не исключена лабораторно; в большинстве рекомендаций в качестве ориентировочного временного критерия по-прежнему фигурирует интервал 48 часов, хотя подходы к селекции пациентов продолжают пересматриваться по мере накопления новых данных [13–15].

В руководстве AHA/ASA 2026 (A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association) [Prabhakaran et al.] вопрос проведения ВВ ТЛТ у пациентов с ОИИ на фоне недавнего приёма ПОАК обозначен как клинически значимая проблема при сохраняющемся дефиците доказательной базы [13]. Одновременно предлагается следующий организационный принцип ведения

лиц с окклюзией крупных церебральных сосудов: если пациент соответствует критериям для выполнения ВВ ТЛТ и ВСТЭ, рекомендуется начинать ВВ ТЛТ без промедления и параллельно выполнять подготовку к ВСТЭ; при этом ВСТЭ не следует откладывать в ожидании эффекта ВВ ТЛТ, также не рекомендуется отказываться от ВВ ТЛТ только ради сокращения времени до начала ВСТЭ. Это подчёркивает необходимость локальной стандартизации маршрута данной категории пациентов (быстрая идентификация антикоагулянтного статуса, лабораторная поддержка, параллельность процессов) и проведения дальнейших проспективных исследований.

На текущий момент проспективные рандомизированные исследования по эффективности и безопасности ВВ ТЛТ у пациентов с подтверждённым недавним приёмом ПОАК отсутствуют: клинические исследования ВВ ТЛТ проводились до широкого внедрения ПОАК, поэтому современные рекомендации основаны главным образом на наблюдательных регистрах и ретроспективных данных (Meinel et al. (2023) [16], Kam et al. (2022) [17], Boehme et al. (2024) [18] и Bücke et al. (2024) [19]). Это определяет высокий риск систематической ошибки, прежде всего на этапе отбора пациентов: в реальной клинической практике ВВ ТЛТ чаще проводится пациентам с меньшей тяжестью инсульта и более «благоприятным» клиническим профилем, тогда как при предполагаемо высоком риске кровоизлияния врач выбирает альтернативную тактику либо воздерживается от реперфузии.

Тем не менее за последние годы накоплены наблюдательные данные, указывающие, что при селективном отборе пациентов, принимающих ПОАК, выполнение ВВ ТЛТ может не сопровождаться существенным ростом частоты СВЧК по сравнению с пациентами без предшествующей антикоагулянтной терапии; интерпретация этих данных требует осторожности ввиду особенностей отбора и неоднородности методов лабораторной оценки.

Matusевичius et al. (2025) проанализировали данные международного регистра тромболитической терапии (SITS-ISTR (Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Registry) за 2013–2024 гг., оценив безопасность и исходы ВВ ТЛТ у пациентов с ОИИ, принимавших ПОАК до дебюта инсульта [20]. После формирования сопоставимых по исходным клиническим характеристикам групп исследования было установлено, что частота СВЧК у пациентов, принимавших ПОАК, не отличалась от группы лиц без предшествующей антикоагулянтной терапии (1,1% против 1,5%; $p = 0,50$); также не выявлено различий по частоте развития паренхиматозной гематомы (6,3% против 7,8%; $p = 0,22$), функ-

циональной независимости через 3 месяца (mRS (модифицированная шкала Рэнкина) 0–2: 47,9% против 46,4%; $p = 0,59$) и летальности (25,1% против 24,0%; $p = 0,65$). Отдельно отмечено, что уменьшение временного интервала от последнего приёма ПОАК до момента проведения ВВ ТЛТ (включая очень короткие интервалы) не сопровождалось ухудшением показателей безопасности, хотя интерпретация полученных результатов была ограничена наблюдательным дизайном исследования и неизбежной селекцией пациентов на этапе включения. Представленные результаты анализа данного регистра поддерживают переход от «жёсткого» временного критерия к индивидуализированному отбору пациентов, принимающих ПОАК, для проведения ВВ ТЛТ и сохранение приоритета быстрой маршрутизации для выполнения ВСТЭ при подозрении на окклюзию крупного церебрального сосуда.

Meinel et al. (2025) представили результаты многоцентрового ретроспективного исследования с применением методологии «эмуляции целевого исследования» для оценки безопасности и клинической эффективности ВВ ТЛТ у пациентов с ОИИ на фоне недавнего приёма ПОАК (последняя доза в пределах 48 часов либо время приёма не удавалось достоверно установить); данные были получены из 28 инсультных центров и национального регистра (2019–2023) [21]. В анализ включили 1342 пациента, из них ВВ ТЛТ получили 342 (25%). Частота СВЧК составила 3,0% (10/328) в группе ВВ ТЛТ и 5,9% (54/921) в группе без ВВ ТЛТ; скорректированная разница рисков $-2,1\%$ (95% ДИ $-5,3$ до $+1,2$), различий по частоте любого внутричерепного кровоизлияния и крупных кровотечений также не было выявлено. Функциональные исходы через 90 дней были лучше у пациентов, получивших ВВ ТЛТ: вероятность хорошего исхода (mRS 0–2 либо возврат к исходному уровню), скорректированная разница $+14,4\%$ (95% ДИ $+7,1$ до $+21,8$). У значимой доли пациентов, получивших ВВ ТЛТ, определялись измеряемые концентрации ПОАК (в т.ч. >50 нг/мл у 25%; >100 нг/мл у 10%), однако уровни ПОАК в плазме крови на момент проведения ВВ ТЛТ и время последнего приёма ПОАК не продемонстрировали связи с риском СВЧК. В подгруппе дабигатрана сравнение результатов ВВ ТЛТ в случаях проведения предварительной реверсии идарузумабом и без неё не выявило значимых различий по ключевым показателям безопасности и эффективности. Были сделаны выводы о том, что при ОИИ, развившемся у пациентов на фоне приема пациентов ПОАК, ВВ ТЛТ не следует автоматически исключать из плана лечения только по факту «недавнего приёма ПОАК» – решение должно быть протокольно стандартизировано и приниматься без задержки

выполнения ВСТЭ при подозрении на окклюзию крупных церебральных сосудов.

Современная клиническая практика постепенно смещается от «чисто временного» критерия к более индивидуализированному подходу, включающему верификацию остаточной активности ПОАК. При этом опубликованные данные лучше описывают ситуацию «селективной ВВ ТЛТ» (пациенты с низкой/неустановленной остаточной активностью либо с благоприятным клиническим профилем), чем сценарии с подтверждённо высокими концентрациями ПОАК.

Продолжается поиск диагностических подходов, позволяющих сократить время верификации остаточной антикоагулянтной активности у пациентов с ОИИ на фоне приёма ПОАК. Gerner et al. (2026) в проспективном одноцентровом исследовании (UPTURN (Urin-based Point-of-Care Testing for Direct Oral Anticoagulants in Stroke Patients)) оценили возможности тест-полосок для экспресс-определения активности ПОАК в образце мочи у постели пациента, сопоставив результаты со специфическими коагуляционными исследованиями, используемыми в качестве референсного метода [22]. В исследование включили 101 пациента, из них 55 – с подтверждённым приёмом ПОАК. При автоматизированной интерпретации результатов теста для выявления клинически значимой антикоагулянтной активности ($\text{anti-Xa} \geq 30 \text{ нг/мл}$) чувствительность составила 100%, специфичность – 96,3%; при пороговом уровне $\text{anti-Xa} \geq 100 \text{ нг/мл}$, имеющем практическое значение для принятия решения о ВВ ТЛТ, чувствительность сохранялась на уровне 100%, тогда как специфичность составляла 75,4%. Более строгая визуальная интерпретация результата обеспечивала повышение

специфичности до 92,8% при снижении чувствительности до 84,4%. Принципиально важно, что медианное время от взятия образца до получения результата составило 19 минут для анализа мочи и 144 минуты для специфического исследования плазмы крови, что указывает на потенциальную клиническую ценность быстрого тестирования у постели пациента как инструмента ускоренной селекции пациентов в условиях ограниченного терапевтического окна.

Таким образом, принятие решения о ВВ ТЛТ у пациента, принимающего ПОАК, обычно строится вокруг трёх опорных параметров: (1) время последнего приёма ПОАК, которое нередко бывает недостоверным или неизвестным в экстренной ситуации; (2) лабораторная оценка остаточной антикоагулянтной активности (калиброванные anti-Xa тесты для ингибиторов Xa и специфические тесты для дабигатрана, доступность которых ограничена и не всегда круглосуточна); (3) индивидуальный геморрагический риск (тяжесть инсульта, возраст, артериальное давление, уровень гликемии, данные нейровизуализации). При отсутствии возможности быстро исключить клинически значимую остаточную активность сохраняется разрыв между формальными ограничениями рекомендаций и реальной практикой, что объясняет интерес к стратегиям реверсии антикоагулянтного эффекта и разработке локальных протоколов отбора пациентов, рассматриваемых в следующем разделе.

Ключевые клинические исследования, посвящённые внутривенной тромболитической терапии у пациентов с острым ишемическим инсультом на фоне недавнего приёма прямых оральных антикоагулянтов, суммированы в Таблице.

Исследование, год Study, year	Дизайн и популяция Design and population	Основные результаты Main findings	Практический вывод Practical implications
Kam et al., 2022	Ретроспективное когортное исследование, регистр Get With The Guidelines-Stroke Retrospective cohort study, Get With The Guidelines-Stroke registry	У отобранных пациентов с недавним приёмом ПОАК значимого увеличения риска ВЧК не показано. No significant increase in ICH risk was shown in selected patients with recent DOAC intake.	Недавний приём ПОАК сам по себе не должен автоматически исключать ВВ ТЛТ. Recent DOAC intake alone should not automatically exclude IVT.
Meinel et al., 2023	Международное ретроспективное когортное исследование International retrospective cohort study	Частота СВЧК у отобранных пациентов не продемонстрировала существенного увеличения. sICH rates were not substantially increased in selected patients.	Ключевое значение имеет качество отбора пациентов Careful patient selection is crucial
Boehme et al., 2024	Анализ данных Austrian Stroke Unit Registry Analysis of Austrian Stroke Unit Registry data	Увеличения частоты геморрагических осложнений не выявлено. No increase in hemorrhagic complications was found.	Данные поддерживают необходимость дальнейших проспективных исследований The data support the need for further prospective studies

Таблица.
Ключевые исследования внутривенной тромболитической терапии у пациентов с острым ишемическим инсультом на фоне недавнего приёма прямых оральных антикоагулянтов.

Table.
Key studies of intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and recent direct oral anticoagulant intake

Исследование, год Study, year	Дизайн и популяция Design and population	Основные результаты Main findings	Практический вывод Practical implications
Bücke et al., 2024	Одноцентровое ретро-спективное исследование; 98 пациентов Single-center retrospective cohort study; 98 patients	Увеличения частоты геморрагических осложнений не выявлено; благоприятный функциональный исход после ВВ ТЛТ наблюдался чаще. No increase in hemorrhagic complications was observed; favorable functional outcome after IVT was more frequent.	Менее ограничительный, но протокольно организованный подход может быть реализуемым в условиях экспертного центра A less restrictive but protocol-based approach may be feasible in an expert center
Matusevicius et al., 2025	Международный регистр SITS-ISTR International SITS-ISTR registry	Не выявлено различий по частоте СВЧК, функциональной независимости и летальности. No differences were shown in sICH, functional independence, or mortality.	Поддерживает индивидуальный отбор вместо жёстких временных ограничений. Supports individualized selection over strict time-based restrictions.
Meinel et al., 2025	Многоцентровое ретро-спективное исследование; 1342 пациента Multicenter retrospective study; 1342 patients	сВЧК: 3,0% после ВВ ТЛТ против 5,9% без неё; благоприятные функциональные исходы чаще в группе ВВ ТЛТ. sICH: 3.0% after IVT versus 5.9% without IVT; favorable functional outcomes were more frequent in the IVT group.	Наиболее сильный современный аргумент в пользу селективного применения ВВ ТЛТ у пациентов на фоне недавнего приёма ПОАК. The strongest contemporary argument in favor of selective IVT in patients with recent DOAC intake.

Примечание. ОИИ — острый ишемический инсульт; ПОАК — прямые оральные антикоагулянты; ВВ ТЛТ — внутривенная тромболитическая терапия; ВЧК — внутримозговое кровоизлияние; СВЧК — симптомное внутримозговое кровоизлияние; SITS-ISTR — Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Registry. Таблица отражает ключевые наблюдательные исследования, наиболее значимые для современной клинической практики. Прямые межисследовательские сопоставления ограничены различиями дизайна, критериев отбора пациентов, методов лабораторной верификации остаточной антикоагулянтной активности и подходов к реверсии.

Note. AIS — acute ischemic stroke; DOAC — direct oral anticoagulant; IVT — intravenous thrombolysis; ICH — intracranial hemorrhage; sICH — symptomatic intracranial hemorrhage, SITS-ISTR — Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Registry. The table summarizes key observational studies most relevant to current clinical practice. Direct cross-study comparisons are limited by differences in study design, patient selection criteria, methods of laboratory verification of residual anticoagulant activity, and reversal strategies.

Антидоты и реверсия антикоагулянтного эффекта ПОАК перед проведением ВВ ТЛТ

Реверсия антикоагулянтного эффекта перед ВВ ТЛТ у пациентов с недавним приёмом ПОАК подразумевает быструю нейтрализацию антикоагулянтного действия с последующим введением тромболитика. Практическая привлекательность подхода обусловлена тем, что в реальных условиях неотложной помощи время последнего приёма ПОАК и/или результаты специфических тестов нередко недоступны или не интерпретируемы без задержки, тогда как эффективность ВВ ТЛТ критически зависит от времени. В экспертных алгоритмах подчёркивается, если немедленное эндоваскулярное лечение недоступно, допустимо рассмотреть использование антидотов и специфических коагуляционных тестов, однако «безопасные» пороговые уровни остаточной активности не стандартизированы, а количественные уровни корректно интерпретируются только при известном времени последней дозы; в спорных ситуациях рекомендуется привлечение врача-специалиста по гемостазу или врача-гематолога.

На сегодняшний день клинически релевантные антидоты ПОАК включают идаруцизумаб (специфический антагонист да-

бигатрана) и андексанет альфа (реверсирующий агент для ингибиторов фактора Ха) [23]. При этом доказательная база и степень внедрения этих препаратов как инструмента, позволяющего выполнить ВВ ТЛТ, существенно различаются [24].

Идаруцизумаб (специфический антидот дабигатрана) и ВВ ТЛТ. Накопленные данные по применению идаруцизумаба перед ВВ ТЛТ у пациентов, принимающих дабигатран, в основном представлены ретроспективными когортными исследованиями и сериями случаев, где продемонстрирована техническая реализуемость данного подхода и приемлемый профиль безопасности у селективно отобранных пациентов [25]. Для клинической практики принципиально, что использование идаруцизумаба ограничивается организационными факторами: лекарственный препарат может быть недоступен, является дорогостоящим и ассоциируется с задержкой начала ВВ ТЛТ, что особенно критично в рамках терапевтического окна.

Андексанет альфа (реверсирующий агент для ингибирования фактора Ха) и ВВ ТЛТ. Применение андексанета альфа перед ВВ ТЛТ у пациентов, принимающих ингибиторы Ха, по опубликованным данным описано ограниченно (преимущественно клинические наблюдения), что не позволяет сформировать устойчивые выводы о безопасности и воспроизводимости данного подхода в клини-

ческой практике [26–28]. Это обстоятельство вместе с ограничениями доступности и логистики применения реверсирующих препаратов подчёркивает необходимость разработки локальных протоколов, где заранее определены условия применения антидота (тип ПОАК, подтверждение приёма, тяжесть инсульта, ожидаемая польза ВВ ТЛТ, временные характеристики, доступность альтернативных методов реперфузии). Также следует учитывать, что значительная часть научных данных по применению андексанета альфа получена не в контексте подготовки к ВВ ТЛТ, а при лечении геморрагических осложнений, что ограничивает прямую экстраполяцию этих результатов.

Таким образом, реверсия с использованием антидотов может рассматриваться как опция для отдельных клинических сценариев, прежде всего у пациентов, принимающих дабигатран, при отсутствии возможности оперативно исключить остаточную активность и ожидаемой клинической пользе ВВ ТЛТ. Практическая реализуемость данного сценария определяется доступностью антидотов и минимизацией задержек, что требует клинической селекции пациентов с ОИИ и обязательной стандартизации маршрута оказания помощи на уровне организации здравоохранения.

Внутрисосудистая тромбэкстракция (ВСТЭ) у пациентов, получающих антикоагулянты

Внутрисосудистая тромбэкстракция является стандартом реперфузионного лечения при ОИИ, обусловленном окклюзией крупных церебральных сосудов. В контексте антикоагулянтной терапии ВСТЭ имеет особое значение по двум причинам. Во-первых, именно недавний приём ПОАК часто ограничивает выполнение ВВ ТЛТ, тогда как ВСТЭ остаётся ключевой опцией реперфузии при наличии признаков окклюзии крупных церебральных сосудов. Во-вторых, доступные наблюдательные данные указывают на приемлемую безопасность ВСТЭ у пациентов с предшествующей антикоагулянтной терапией, при этом большая часть доказательств в этой популяции получена в наблюдательных исследованиях, что требует осторожной интерпретации [28–30].

Отдельное системное условие эффективности ВСТЭ – минимизация задержек на всех этапах маршрутизации пациента с ОИИ. Этот принцип особенно важен для лиц, принимающих антикоагулянты: если возможность проведения ВВ ТЛТ потенциально ограничена, цена потери времени до ВСТЭ становится ещё выше.

Таким образом, при развитии ОИИ у пациентов, принимающих антикоагулянты

лекарственные препараты (особенно при подозрении на окклюзию крупных церебральных сосудов), ВСТЭ следует рассматривать как базовую реперфузионную стратегию, а клинический акцент смещать в сторону максимально быстрого выявления сосудистой окклюзии и маршрутизации в центр, выполняющий ВСТЭ. Следующий раздел дополняет данную позицию для пациентов, которые одновременно потенциально соответствуют критериям и для ВВ ТЛТ, и для ВСТЭ.

Этапная реперфузия: ВВ ТЛТ с последующей ВСТЭ

Под этапной реперфузией понимают проведение ВВ ТЛТ с последующей ВСТЭ у пациентов с окклюзией крупных церебральных сосудов, которые одновременно соответствуют критериям для применения обоих методов лечения. Ключевой организационный принцип заключается в том, что решение о ВВ ТЛТ не должно задерживать эндоваскулярный этап: недопустимо откладывать ВСТЭ в ожидании клинического эффекта ВВ ТЛТ, поскольку время до пункции бедренной артерии и реперфузии является независимым предиктором исхода, а «ожидательная тактика» приводит к потере времени без доказанной пользы. Следовательно, при выборе этапного подхода ВВ ТЛТ следует рассматривать как вмешательство, выполняемое параллельно маршрутизации для проведения ВСТЭ, а не как последовательную методику перед принятием решения об эндоваскулярном лечении [28, 30].

В контексте антикоагулянтной терапии этапная реперфузия приобретает дополнительную сложность. Для пациентов, принимающих АВК, возможность ВВ ТЛТ определяется лабораторным порогом МНО, тогда как для пациентов, использующих ПОАК, – наличием / отсутствием клинически значимой остаточной антикоагулянтной активности. Это означает, что при подозрении на окклюзию крупных церебральных сосудов у пациента, принимающего ПОАК, одновременно возникают две конкурирующие задачи: (1) минимизировать время до проведения ВСТЭ; (2) не допустить неоправданной задержки начала ВВ ТЛТ на фоне ожидания специфических лабораторных тестов или реверсии [13]. В этих условиях критически важны стандартизация локальной «дорожной карты» и алгоритма принятия клинического решения.

Практически это предполагает, что в алгоритме оказания помощи пациенту с вероятной окклюзией крупных церебральных сосудов и предшествующей антикоагулянтной терапией необходимо заранее определить: (1) точку принятия решения о ВВ ТЛТ, включая максимально допустимое время ожидания спе-

цифического теста (если он используется); (2) параллельность процессов (подготовка к транспортировке для выполнения ангиографии, лабораторная верификация остаточной активности, которые не должны идти последовательно); (3) условия, при которых ВВ ТЛТ не проводится без задержки ВСТЭ (например, вероятный недавний приём ПОАК без возможности быстро исключить остаточную активность).

Таким образом, этапная реперфузия при окклюзии крупных церебральных сосудов должна рассматриваться как предпочтительная стратегия у пациентов, соответствующих критериям для обоих методов лечения, однако у пациентов, принимающих антикоагулянтные лекарственные препараты, её реализация требует чётко регламентированного локального протокола. Центральные элементы такого протокола – не задерживать ВСТЭ, выполнять оценку антикоагулянтного статуса максимально быстро, принимать решение о ВВ ТЛТ с учётом принимаемого антикоагулянтного лекарственного препарата и возможности исключить клинически значимую остаточную активность.

Обсуждение

Современные подходы к реперфузионной терапии у пациентов с ОИИ, получающих антикоагулянтные лекарственные препараты, постепенно смещаются от формального учета факта приема антикоагулянта и фиксированных временных ограничений к более дифференцированной оценке клинического риска и потенциальной пользы реперфузии. Такой подход предполагает учет типа антикоагулянта, времени последнего приема, функции почек, предполагаемой остаточной антикоагулянтной активности, тяжести неврологического дефицита, данных нейровизуализации и доступности ВСТЭ [13–15, 28, 29]. При этом ключевая клиническая задача остается неизменной: обеспечить максимально раннюю реперфузию без неоправданного увеличения риска геморрагических осложнений.

У пациентов, принимающих АВК, решение о возможности ВВ ТЛТ является относительно стандартизированным, поскольку опирается на доступный лабораторный показатель – МНО [3, 11]. Однако допустимое значение МНО не исключает необходимости комплексной оценки геморрагического риска с учетом возраста, тяжести инсульта, ранних ишемических изменений, артериального давления, гликемии и сопутствующих факторов [12]. В группе пациентов, принимающих ПОАК, неопределенность выше: формальный 48-часовой критерий удобен для практического применения, но не всегда отражает реальную выраженность антикоагулянтно-

го эффекта, особенно при нарушении функции почек, лекарственных взаимодействиях или неизвестном времени последнего приема препарата [5, 13–15, 28, 29].

Наблюдательные исследования последних лет показывают, что у тщательно отобранных пациентов с ОИИ на фоне недавнего приема ПОАК выполнение ВВ ТЛТ может не сопровождаться существенным увеличением частоты СЧК по сравнению с пациентами без антикоагулянтной терапии или с пациентами, которым ВВ ТЛТ не проводилась [16–21]. Наибольшее значение имеют крупные регистры и исследования с методологией эмуляции целевого исследования, поскольку они частично уменьшают риск систематической ошибки, характерной для ретроспективных когорт [19, 21]. Тем не менее эти данные требуют осторожной интерпретации: в реальной практике ВВ ТЛТ чаще получают пациенты с более благоприятным клиническим профилем, меньшей предполагаемой остаточной активностью ПОАК или большей ожидаемой пользой от ранней реперфузии.

Лабораторная оценка остаточной активности ПОАК является наиболее рациональным способом индивидуализации отбора, однако ее практическая ценность зависит от доступности тестов и скорости получения результата. Калиброванные anti-Xa- и anti-IIa-тесты остаются ограниченно доступными в режиме 24/7, методики и пороговые значения безопасности недостаточно стандартизированы, а задержка лечения может нивелировать потенциальную пользу более точной стратификации риска [7, 8, 28, 29]. Поэтому лабораторная верификация должна рассматриваться не как изолированный этап, а как часть заранее организованного маршрута, в котором забор проб, нейровизуализация и подготовка к возможной ВСТЭ выполняются параллельно. Перспективным направлением остаются экспресс-методы оценки антикоагулянтной активности у постели пациента, однако их место в клиническом алгоритме требует дальнейшего изучения [22].

Реверсия антикоагулянтного эффекта перед ВВ ТЛТ также не может рассматриваться как универсальный способ расширения показаний к тромболитической терапии. Наиболее обоснованной остается реверсия дабигатрана идаруцизумабом, тогда как доказательная база для применения андексанета альфа перед ВВ ТЛТ у пациентов, получающих ингибиторы фактора Ха, существенно менее определена и ограничена вопросами доступности, стоимости, потенциального протромботического риска и возможных организационных задержек [23–27]. Дополнительную неопределенность создают данные современных наблюдательных исследований, в которых явное преимущество реверсии перед ВВ ТЛТ пока не доказано [21].

Особое значение в данной группе пациентов имеет ВСТЭ. В отличие от ВВ ТЛТ, сама по себе антикоагулянтная терапия не является основанием для отказа от эндоваскулярного лечения при окклюзии крупных церебральных сосудов [13, 28–30]. Поэтому уточнение антикоагулянтного статуса не должно задерживать сосудистую нейровизуализацию, маршрутизацию пациента и подготовку к ВСТЭ. При наличии показаний к обоим методам этапная реперфузия должна строиться по принципу параллельных процессов: решение о ВВ ТЛТ принимается быстро и стандартизировано, а подготовка к ВСТЭ продолжается независимо от ожидаемого эффекта тромболитической терапии [13, 28, 30].

От рекомендаций к алгоритмизации клинического решения

Обобщение опубликованных данных показывает, что ведение пациентов с ОИИ на фоне антикоагулянтной терапии требует не только знания актуальных рекомендаций, но и формализованного локального алгоритма. Его задача заключается не в замене клинического мышления, а в сокращении времени принятия решения, снижении вариабельности между специалистами и минимизации риска необоснованного отказа от реперфузионного лечения [3, 13, 28, 29].

Ключевыми элементами такого алгоритма должны быть быстрое установление типа антикоагулянта, оценка времени последнего приема и функции почек, своевременное выполнение доступных лабораторных тестов, раннее выявление окклюзии крупных церебральных сосудов, определение возможности ВСТЭ и заранее согласованная тактика при наличии или отсутствии лабораторной верификации остаточной антикоагулянтной активности [3, 7, 13, 22, 28, 29]. При этом алгоритм должен учитывать реальные ресурсы конкретной организации здравоохранения: доступность калиброванных тестов, сроки получения результата, наличие эндоваскулярной службы, возможности круглосуточной нейровизуализации и особенности маршрутизации пациента.

Практическая ценность современных рекомендаций определяется не только их содержанием, но и степенью интеграции в локальную систему оказания помощи. Для пациента с ОИИ на фоне антикоагулянтной терапии критически важны не отдельные последовательные решения, а синхронизированный процесс, в котором клиническая оценка, лабораторная диагностика, нейровизуализация и подготовка к реперфузии выполняются параллельно [13].

Нерешенные вопросы и перспективы

Несмотря на быстрое накопление наблюдательных данных, доказательная база по применению ВВ ТЛТ у пациентов с ОИИ на фоне недавнего приема ПОАК остается ограниченной [20, 21, 28, 29]. К основным нерешенным вопросам относятся отсутствие рандомизированных исследований, неопределенность безопасных порогов остаточной антикоагулянтной активности, недостаточная стандартизация лабораторных методик и неясная роль реверсии антикоагулянтного эффекта перед ВВ ТЛТ [21, 23, 24, 28, 29].

Отдельного изучения требует организационный компонент. Будущие исследования должны оценивать не только частоту сВЧК и функциональные исходы, но и временные показатели оказания помощи, доступность специфических тестов, влияние лабораторных и фармакологических стратегий на задержки ВВ ТЛТ и ВСТЭ, а также воспроизводимость алгоритмов в разных системах здравоохранения [13, 22, 28, 29]. Перспективным направлением является создание многоцентровых регистров и проспективных исследований, позволяющих сравнить временную, лабораторную, основанную на реверсии и комбинированную модели отбора пациентов [18, 20, 21, 28, 29]. Такие данные необходимы для уточнения критериев безопасности ВВ ТЛТ у пациентов, принимающих ПОАК, и для адаптации локальных алгоритмов к реальным условиям оказания специализированной помощи при ОИИ.

Заключение

Ведение пациентов с ОИИ на фоне антикоагулянтной терапии требует дифференцированного и организационно стандартизированного подхода к выбору реперфузионной стратегии. У пациентов, принимающих АВК, ключевым критерием допуска к ВВ ТЛТ остается значение МНО, тогда как у пациентов, получающих ПОАК, основное значение имеют время последнего приема препарата, функция почек, возможность быстрой лабораторной оценки остаточной антикоагулянтной активности и индивидуальный геморрагический риск. Современные наблюдательные данные свидетельствуют о потенциальной безопасности ВВ ТЛТ у тщательно отобранных пациентов с недавним приемом ПОАК, однако отсутствие рандомизированных исследований, единых лабораторных порогов и стандартизированных подходов к реверсии антикоагулянтного эффекта требует осторожной интерпретации этих результатов. При окклюзии крупных церебральных сосудов ВСТЭ должна рассматриваться как базовая реперфузионная стратегия и не должна задерживаться из-за уточнения антикоагулянтного

статуса, в том числе при рассмотрении этапной реперфузии. Обобщение опубликованных данных обосновывает необходимость локальных алгоритмов, направленных на сокращение времени до реперфузии, снижение variability клинических решений и минимизацию необоснованного отказа от эффективного лечения; такие алгоритмы должны адаптироваться к ресурсам конкретной организации здравоохранения и оцениваться в рамках последующего клинического аудита и проспективных исследований.

Финансирование: подготовка данной статьи осуществлялась авторами в рамках их профессиональной деятельности без привлечения внешних грантов или спонсорской поддержки.

Funding: The manuscript was prepared by the authors as part of their professional activities without external grant or sponsor support.

Конфликт интересов: не заявлен.

Conflict of interest: nothing to declare.

Вклад авторов: Тур М.В. — разработка концепции и дизайна обзора, поиск и отбор литературных источников, анализ и интерпретация опубликованных данных, подготовка первоначального варианта рукописи; Балыш Е.М., Григоренко Е. А. — анализ и интерпретация опубликованных данных, научное редактирование первоначального варианта рукописи; Марченко С.В., Митьковская Н.П. — критический анализ рукописи и её научное редактирование, окончательное утверждение версии статьи для публикации.

Authors' contributions: M.V. Tur — concept and design of the review, literature search and selection, analysis and interpretation of published data, drafting of the manuscript; E.M. Balysh, E.A. Grigorenko — analysis and interpretation of published data, scientific editing of the initial draft; S.V. Marchenko, N.P. Mitkovskaya — critical revision and scientific editing of the manuscript, final approval of the version for publication.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- Singer D.E., Ziegler P.D., Koehler J.L., Sarkar S., Passman R.S. Temporal Association Between Episodes of Atrial Fibrillation and Risk of Ischemic Stroke // *JAMA Cardiol.* 2021. Vol. 6, № 12. P. 1364–1369. doi:10.1001/jamacardio.2021.3702.
- GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021 // *Lancet Neurol.* 2024. Vol. 23, № 10. P. 973–1003. doi:10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
- Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)»: утв. постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 18 янв. 2018 г. № 8. Минск, 2018. 126 с.
- Diaz H., Mouyal S., Zuber M., et al. Thirty years of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: Historical perspectives, evidence from randomized trials, and emerging directions // *Med.* 2026. Vol. 7, № 1. Art. 100888. doi:10.1016/j.medj.2025.100888.
- Agno W., Caramelli B., Donadini M.P., Girardi L., Riva N. Changes in the landscape of anticoagulation: a focus on direct oral anticoagulants // *Lancet Haematol.* 2024. Vol. 11, № 12. P. e938–e950. doi:10.1016/S2352-3026(24)00281-3.
- Jennings I., Kitchen D. Laboratory and Point of Care Monitoring of Vitamin K Antagonist Treatment // *Handb Exp Pharmacol.* Published online 30 Dec 2025. doi:10.1007/164_2025_782.
- Willekens G., Studt J.D., Mendez A., et al. A universal anti-Xa assay for rivaroxaban, apixaban, and edoxaban measurements: method validation, diagnostic accuracy and external validation // *Br J Haematol.* 2021. Vol. 193, № 6. P. 1203–1212. doi:10.1111/bjh.17470.
- Tomaselli G.F., Mahaffey K.W., Cuker A., et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *J Am Coll Cardiol.* 2020. Vol. 76, № 5. P. 594–622. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.053.
- Mega J.L., Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments // *Lancet.* 2015. Vol. 386, № 9990. P. 281–291. doi:10.1016/S0140-6736(15)60243-4.
- Verheugt F.W.A., Ten Berg J.M., Storey R.F., Cuisset T., Granger C.B. Antithrombotics: From Aspirin to DOACs in Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation (Part 3/5) // *J Am Coll Cardiol.* 2019. Vol. 74, № 5. P. 699–711. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.080.
- Demaerschalk B.M., Kleindorfer D.O., Adeoye O.M., et al. 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. Vol. 47, № 2. P. 581–641. doi:10.1161/STR.0000000000000086.
- Yaghi S., Willey J.Z., Cucchiara B., et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* 2017. Vol. 48, № 12. P. e343–e361. doi:10.1161/STR.0000000000000152.
- Prabhakaran S., Gonzalez N.R., Zachrisson K.S., et al. 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association // *Stroke.* Published online 26 Jan 2026. doi:10.1161/STR.0000000000000513.
- Berge E., Whiteley W., Audebert H., et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke // *Eur Stroke J.* 2021. Vol. 6, № 1. P. I–LXII. doi:10.1177/2396987321989865.
- Yoshimura S. Medical Management of Acute Stroke based on Japan Stroke Society Guidelines and the Japan Stroke Data Bank // *J Atheroscler Thromb.* 2024. Vol. 31, № 12. P. 1652–1659. doi:10.5551/jat.RV22027.
- Meinel T.R., Wilson D., Gensicke H., Scheitz J.F., Ringleb P., Gogana I., Kaesmacher J., Bae H.J., Kim D.Y., Kermer P., et al. International DOAC-IVT, TRISP, and CRCS-K-NIH Collaboration. Intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke and recent ingestion of direct oral anticoagulants // *JAMA Neurol.* 2023. Vol. 80. P. 233–243. doi:10.1001/jamaneuro.2022.4782.
- Kam W., Holmes D.N., Hernandez A.F., Saver J.L., Fonarow G.C., Smith E.E., Bhatt D.L., Schwamm L.H., Reeves M.J., Matsouaka R.A., et al. Association of recent use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke treated with alteplase // *JAMA.* 2022. Vol. 327. P. 760–771. doi:10.1001/jama.2022.0948.
- Boehme C., Mayer-Suess L., Mikšová D., Lang W., Knoflach M., Kiechl S.; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Prime time for a trial assessing safety of intravenous thrombolysis in patients treated with direct oral anticoagulants // *Stroke.* 2024. Vol. 55. P. e149–e150. doi:10.1161/STROKEAHA.123.046142.
- Bücke P., Jung S., Kaesmacher J., Goeldlin M.B., Horvath T., Prange U., Beyeler M., Fischer U., Arnold M., Seiffge D.J., et al. Intravenous thrombolysis in patients with recent intake of direct oral anticoagulants: a target trial analysis after the liberalization of institutional guidelines // *Eur Stroke J.* 2024. Vol. 9. P. 959–967. doi:10.1177/23969873241252751.
- Matusevicius M., Säflund M., Balestrino M., et al. Intravenous thrombolysis in patients taking direct oral anticoagulation treatment before stroke onset: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Registry // *Ann Neurol.* 2025. Vol. 97, № 6. P. 1205–1214. doi:10.1002/ana.27189.
- Meinel T.R., Bücke P., D'Anna L., et al. Intravenous Thrombolysis in Patients With Recent Intake of Direct Oral Anticoagulants: A Target Trial Analysis and Comparison With Reversal Agent Use // *Stroke.* 2025. Vol. 56, № 10. P. 2836–2845. doi:10.1161/STROKEAHA.125.051384.
- Gerner S.T., Braemer A., Juenemann M.B., et al. Urine-based point-of-care detection of direct oral anticoagulant activity in acute stroke—accuracy at anti-Xa thresholds relevant for intravenous thrombolysis // *Res Pract Thromb Haemost.* 2025. Vol. 10, № 1. Art. 103331. Published online 29 Dec 2025. doi:10.1016/j.rpth.2025.103331.
- Levy J.H., Shaw J.R., Castellucci L.A., et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH // *J Thromb Haemost.* 2024. Vol. 22, № 10. P. 2889–2899. doi:10.1016/j.jth.2024.07.009.
- van Es N., De Caterina R., Weitz J.I. Reversal agents for current and forthcoming direct oral anticoagulants // *Eur Heart J.* 2023. Vol. 44, № 20. P. 1795–1806. doi:10.1093/eurheartj/ehad123.

25. Barber P.A., Wu T.Y., Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort // *Neurology*. 2020. Vol. 94, № 19. P. e1968–e1972. doi:10.1212/WNL.00000000000009155.
26. Connolly S.J., Sharma M., Cohen A.T., et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage // *N Engl J Med*. 2024. Vol. 390, № 19. P. 1745–1755. doi:10.1056/NEJMoa2313040.
27. Panos N.G., Jones G.M., Cook A.M., et al. Reversal of Factor Xa Inhibitor-Related Intracranial Hemorrhage: A Multicenter, Retrospective, Observational Study Comparing the Efficacy and Safety of Andexanet and Prothrombin Complex Concentrates // *Crit Care Med*. 2025. Vol. 53, № 6. P. e1202–e1213. doi:10.1097/CCM.0000000000006656.
28. Kristoffersen E.S., Seiffge D.J., Meinel T.R. Intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy in acute stroke patients on direct oral anticoagulants // *J Neurol*. 2024. Vol. 272, № 1. Art. 82. Published online 21 Dec 2024. doi:10.1007/s00415-024-12832-0.
29. Seiffge D.J., Meinel T., Purrucker J.C., et al. Recanalisation therapies for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021. Vol. 92, № 5. P. 534–541. doi:10.1136/jnnp-2020-325456.
30. Mac Grory B., Holmes D.N., Matsouka R.A., et al. Recent Vitamin K Antagonist Use and Intracranial Hemorrhage After Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke // *JAMA*. 2023. Vol. 329, № 23. P. 2038–2049. doi:10.1001/jama.2023.8073.

REFERENCES

1. Singer D.E., Ziegler P.D., Koehler J.L., Sarkar S., Passman R.S. Temporal Association Between Episodes of Atrial Fibrillation and Risk of Ischemic Stroke. *JAMA Cardiol*, 2021, vol. 6, no. 12, pp. 1364–1369. doi:10.1001/jamacardio.2021.3702.
2. GBD 2021 Stroke Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol*, 2024, vol. 23, no. 10, pp. 973–1003. doi:10.1016/S1474-4422(24)00369-7.
3. Ministerstvo zdravookhraneniya Respubliki Belarus'. Klinicheskiy protokol "Diagnostika i lechenie patsientov s zabolevaniyami nervnoy sistemy (vzrosloe naselenie)" [Clinical protocol "Diagnosis and treatment of patients with diseases of the nervous system (adult population)"]. Utverzhden postanovleniem Ministerstva zdravookhraneniya Respubliki Belarus' No. 8 ot 18 yanvarya 2018 g. [Approved by Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 8 of 18 January 2018]. Minsk, 2018, 126 p. (in Russian).
4. Diaz H., Mouyal S., Zuber M., et al. Thirty years of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: Historical perspectives, evidence from randomized trials, and emerging directions. *Med*, 2026, vol. 7, no. 1, 100888. doi:10.1016/j.medj.2025.100888.
5. Agno W., Caramelli B., Donadini M.P., Girardi L., Riva N. Changes in the landscape of anticoagulation: a focus on direct oral anticoagulants. *Lancet Haematol*, 2024, vol. 11, no. 12, pp. e938–e950. doi:10.1016/S2352-3026(24)00281-3.
6. Jennings I., Kitchen D. Laboratory and Point of Care Monitoring of Vitamin K Antagonist Treatment. *Handb Exp Pharmacol*. Published online 30 December 2025. doi:10.1007/164_2025_782.
7. Willekens G., Studdt J.D., Mendez A., et al. A universal anti-Xa assay for rivaroxaban, apixaban, and edoxaban measurements: method validation, diagnostic accuracy and external validation. *Br J Haematol*, 2021, vol. 193, no. 6, pp. 1203–1212. doi:10.1111/bjh.17470.
8. Tomaselli G.F., Mahaffey K.W., Cuker A., et al. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*, 2020, vol. 76, no. 5, pp. 594–622. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.053.
9. Mega J.L., Simon T. Pharmacology of antithrombotic drugs: an assessment of oral antiplatelet and anticoagulant treatments. *Lancet*, 2015, vol. 386, no. 9990, pp. 281–291. doi:10.1016/S0140-6736(15)60243-4.
10. Verheugt F.W.A., Ten Berg J.M., Storey R.F., Cuisset T., Granger C.B. Antithrombotics: From Aspirin to DOACs in Coronary Artery Disease and Atrial Fibrillation (Part 3/5). *J Am Coll Cardiol*, 2019, vol. 74, no. 5, pp. 699–711. doi:10.1016/j.jacc.2019.02.080.
11. Demaerschalk B.M., Kleindorfer D.O., Adeoye O.M., et al. 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, vol. 47, no. 2, pp. 581–641. doi:10.1161/STR.0000000000000086.
12. Yaghi S., Willey J.Z., Cucchiara B., et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2017, vol. 48, no. 12, pp. e343–e361. doi:10.1161/STR.0000000000000152.
13. Prabhakaran S., Gonzalez N.R., Zachrisson K.S., et al. 2026 Guideline for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. Published online 26 January 2026. doi:10.1161/STR.0000000000000513.
14. Berge E., Whiteley W., Audebert H., et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J*, 2021, vol. 6, no. 1, pp. I-LXII. doi:10.1177/2396987321989865.
15. Yoshimura S. Medical Management of Acute Stroke based on Japan Stroke Society Guidelines and the Japan Stroke Data Bank. *J Atheroscler Thromb*, 2024, vol. 31, no. 12, pp. 1652–1659. doi:10.5551/jat.RV22027.
16. Meinel T.R., Wilson D., Gensicke H., Scheitz J.F., Ringleb P., Gogana I., Kaesmacher J., Bae H.J., Kim D.Y., Kermer P., et al.; International DOAC-IVT, TRISP, and CRCS-K-NIH Collaboration. Intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke and recent ingestion of direct oral anticoagulants. *JAMA Neurol*, 2023, vol. 80, pp. 233–243. doi:10.1001/jamaneurol.2022.4782.
17. Kam W., Holmes D.N., Hernandez A.F., Saver J.L., Fonarow G.C., Smith E.E., Bhatt D.L., Schwamm L.H., Reeves M.J., Matsouka R.A., et al. Association of recent use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants with intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke treated with alteplase. *JAMA*, 2022, vol. 327, pp. 760–771. doi:10.1001/jama.2022.0948.
18. Boehme C., Mayer-Suess L., Mikšová D., Lang W., Knoflach M., Kiechl S.; Austrian Stroke Unit Registry Collaborators. Prime time for a trial assessing safety of intravenous thrombolysis in patients treated with direct oral anticoagulants. *Stroke*, 2024, vol. 55, pp. e149–e150. doi:10.1161/STROKEAHA.123.046142.
19. Bücke P., Jung S., Kaesmacher J., Goeldlin M.B., Horvath T., Prange U., Beyeler M., Fischer U., Arnold M., Seiffge D.J., et al. Intravenous thrombolysis in patients with recent intake of direct oral anticoagulants: a target trial analysis after the liberalization of institutional guidelines. *Eur Stroke J*, 2024, vol. 9, pp. 959–967. doi:10.1177/23969873241252751.
20. Matusiewicz M., Säflund M., Balestrino M., et al. Intravenous thrombolysis in patients taking direct oral anticoagulation treatment before stroke onset: results from the Safe Implementation of Treatments in Stroke International Stroke Registry. *Ann Neurol*, 2025, vol. 97, no. 6, pp. 1205–1214. doi:10.1002/ana.27189.
21. Meinel T.R., Bücke P., D'Anna L., et al. Intravenous Thrombolysis in Patients With Recent Intake of Direct Oral Anticoagulants: A Target Trial Analysis and Comparison With Reversal Agent Use. *Stroke*, 2025, vol. 56, no. 10, pp. 2836–2845. doi:10.1161/STROKEAHA.125.051384.
22. Gerner S.T., Braemer A., Juenemann M.B., et al. Urine-based point-of-care detection of direct oral anticoagulant activity in acute stroke—accuracy at anti-Xa thresholds relevant for intravenous thrombolysis. *Res Pract Thromb Haemost*, 2025, vol. 10, no. 1, 103331. Published online 29 December 2025. doi:10.1016/j.rpth.2025.103331.
23. Levy J.H., Shaw J.R., Castellucci L.A., et al. Reversal of direct oral anticoagulants: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*, 2024, vol. 22, no. 10, pp. 2889–2899. doi:10.1016/j.jtha.2024.07.009.
24. van Es N., De Caterina R., Weitz J.I. Reversal agents for current and forthcoming direct oral anticoagulants. *Eur Heart J*, 2023, vol. 44, no. 20, pp. 1795–1806. doi:10.1093/eurheartj/ehad123.
25. Barber P.A., Wu T.Y., Ranta A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort. *Neurology*, 2020, vol. 94, no. 19, pp. e1968–e1972. doi:10.1212/WNL.00000000000009155.
26. Connolly S.J., Sharma M., Cohen A.T., et al. Andexanet for Factor Xa Inhibitor-Associated Acute Intracerebral Hemorrhage. *N Engl J Med*, 2024, vol. 390, no. 19, pp. 1745–1755. doi:10.1056/NEJMoa2313040.
27. Panos N.G., Jones G.M., Cook A.M., et al. Reversal of Factor Xa Inhibitor-Related Intracranial Hemorrhage: A Multicenter, Retrospective, Observational Study Comparing the Efficacy and Safety of Andexanet and Prothrombin Complex Concentrates. *Crit Care Med*, 2025, vol. 53, no. 6, pp. e1202–e1213. doi:10.1097/CCM.0000000000006656.
28. Kristoffersen E.S., Seiffge D.J., Meinel T.R. Intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy in acute stroke patients on direct oral anticoagulants. *J Neurol*, 2024, vol. 272, no. 1, 82. Published online 21 December 2024. doi:10.1007/s00415-024-12832-0.
29. Seiffge D.J., Meinel T., Purrucker J.C., et al. Recanalisation therapies for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2021, vol. 92, no. 5, pp. 534–541. doi:10.1136/jnnp-2020-325456.
30. Mac Grory B., Holmes D.N., Matsouka R.A., et al. Recent Vitamin K Antagonist Use and Intracranial Hemorrhage After Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. *JAMA*, 2023, vol. 329, no. 23, pp. 2038–2049. doi:10.1001/jama.2023.8073.