



**Лечение тканей, а не времени: современные стратегии реперфузии при ишемическом инсульте**  
Перевод В.С. Гороховского



## **Лечение тканей, а не времени: современные стратегии реперфузии при ишемическом инсульте**

Silvia Elena Uribe-Moya, Rafael Alfonso Reyes-Monge, Orlando Ruben Perez-Nieto, Victor Raymundo Jauregui-Gutierrez, Hezael Agustm Toledo-Palacios, Ernesto Deloya-Tomas

**В этой статье на основе результатов крупных рандомизированных контролируемых исследований рассматриваются современные данные о стратегиях реперфузии при ишемическом инсульте, включая внутривенный тромболитис, механическую тромбэктомия и расширенную визуализацию для выбора метода лечения, а также их влияние на смертность и функциональные исходы.**

### **Введение**

Острый ишемический инсульт остается одной из основных причин смертности и инвалидности во всем мире. За последние два десятилетия подход к лечению инсульта существенно изменился: от стратегии, основанной исключительно на внутривенном тромболитисе в течение ограниченного периода времени, к более сложной модели, основанной на расширенной визуализации и применении эндоваскулярных методов лечения (Prabhakaran и др., 2026).

Развитие метода механической тромбэктомии с использованием устройств нового поколения, а также систематическое применение компьютерной томографической ангиографии, оценки коллатерального кровообращения и перфузионной визуализации головного мозга позволили выявлять пациентов с жизнеспособной зоной инфаркта, выходящей за традиционные временные рамки. Эта эволюция укрепила концепцию лечения тканей, а не времени, расширив терапевтические возможности даже для пациентов с неизвестной причиной инсульта или расширенными временными рамками, при условии наличия объективных признаков потенциально сохраняемых тканей.



## **Эволюция методов реперфузии при ишемическом инсульте: от тромболизиса к тромбэктомии**

В течение многих лет внутривенный тромболизис с использованием альтеплазы был единственным методом реперфузионной терапии с доказанной эффективностью при остром ишемическом инсульте, применение которого было ограничено узким терапевтическим окном и риском кровоизлияния, который нельзя было игнорировать. Несмотря на клиническую эффективность этого метода, его способность обеспечивать эффективную реканализацию при окклюзиях проксимальных отделов крупных сосудов была недостаточной, что приводило к сохранению тяжелой инвалидности или смерти у значительной части пациентов, несмотря на своевременное лечение. Этот сценарий послужил толчком к разработке эндоваскулярных методов, направленных на механическое удаление тромба с целью повысить частоту и скорость реперфузии при проксимальных окклюзиях. Ранее проведенные крупные прагматические исследования, такие как IST-3 (IST-3 Collaborative Group, 2012), помогли определить роль тромболизиса для более широких групп пациентов, включая пожилых людей и тех, кто не соответствует общепринятым критериям отбора.

Ранние эндоваскулярные исследования не продемонстрировали стабильного клинического эффекта, отчасти из-за методологических ограничений, таких как недостаточный отбор пациентов для визуализации сосудов, несвоевременное начало лечения и использование устройств первого поколения с низкой частотой реканализации. Однако появление стент-ретриверов в сочетании с рутинным применением компьютерной томографической ангиографии и критериями исключения обширного инфаркта стало переломным моментом.

Исследование MR CLEAN стало первым крупномасштабным многоцентровым исследованием (Berkhemer и др., 2015), продемонстрировавшим, что механическая тромбэктомия в дополнение к стандартному медикаментозному лечению значительно улучшает функциональные показатели у пациентов с окклюзией проксимального отдела передней мозговой артерии, пролеченных в течение шести часов после инсульта. Вмешательство привело к благоприятному сдвигу в распределении



баллов по модифицированной шкале Рэнкина через 90 дней, а также к абсолютному увеличению функциональной независимости без существенного роста смертности или симптоматических внутричерепных кровоизлияний. Это исследование подтвердило, что эндоваскулярная реперфузия может принести ощутимую клиническую пользу, если применяется в рамках определенного временного интервала к пациентам, отобранным по результатам визуализации.

Последующие современные исследования подтвердили и расширили эти выводы, окончательно утвердив тромбэктомия в качестве стандартного метода лечения окклюзии крупных сосудов. В исследовании ESCAPE был внедрен особенно важный с точки зрения системного управления компонент (Goyal et al. 2015): отбор пациентов на основе состояния коллатерального кровообращения с помощью многофазной компьютерной томографии и ангиографии и строгой оптимизации рабочего процесса. В этом исследовании тромбэктомия не только значительно увеличила долю пациентов, достигших функциональной независимости, но и снизила смертность, что свидетельствует о том, что скорость и эффективность оказания медицинской помощи могут стать решающими факторами, определяющими конечный результат процедуры.

В то же время исследование EXTEND-IA предоставило важные доказательства того, что отбор пациентов на основе перфузии (Campbell и др., 2015) позволяет выявить пациентов с жизнеспособными тканями, у которых тромбэктомия обеспечивает более высокую частоту реперфузии и улучшает клинические исходы. Несмотря на то, что это исследование было менее масштабным и досрочно прекращено из-за положительных результатов, оно сыграло важную роль в интеграции количественной оценки ишемического очага и полутени в качестве критериев отбора, подтвердив, что терапевтические показания должны определяться жизнеспособностью тканей, а не только временем, прошедшим с момента начала ишемии.

В исследовании SWIFT PRIME тромбэктомия с использованием стент-ретриверов после внутривенного тромболизиса также продемонстрировала значительное снижение степени инвалидизации (Saver et al. 2015) с заметным улучшением функциональной независимости через 90 дней без существенного



увеличения частоты симптоматических внутричерепных кровоизлияний. Эти результаты еще раз подтвердили целесообразность комбинированной реперфузии у подходящих пациентов.

Наконец, исследование REVASCAT предоставило дополнительные доказательства эффективности и безопасности тромбэктомии (Jovin et al. 2015) в течение восьми часов после появления симптомов у пациентов с проксимальной окклюзией и без признаков обширного инфаркта. Отличительной особенностью этого исследования была его интеграция в региональную сеть по борьбе с инсультом, работающая по строгому протоколу, что повысило его внешнюю валидность и подтвердило стабильную клиническую пользу в условиях, максимально приближенных к реальной практике.

### **Лечение тканей, а не времени**

Внедрение механической тромбэктомии в качестве стандартного метода лечения окклюзии крупных сосудов в первые часы после начала инсульта не решило давнюю клиническую проблему: значительная часть пациентов по-прежнему поступает в период, когда внутривенный тромболизис уже не применяется, или с неясным временем начала, например при инсульте пробуждения. Исторически сложилось так, что такие случаи считались неизлечимыми, несмотря на то, что патофизиология ишемического инсульта предполагает, что прогрессирование инфаркта не является равномерным и зависит от индивидуальных факторов, в частности от состояния коллатерального кровообращения. Это открытие привело к разработке нового подхода, основанного на выявлении жизнеспособных участков мозга с помощью современных методов визуализации, при котором приоритет отдается наличию сохраняемой жизнеспособной зоны, а не хронологическому времени.

Одним из исследований, ознаменовавших этот концептуальный сдвиг, стало исследование WAKE-UP (Thomalla и др., 2018), в рамках которого оценивалась эффективность тромболизиса альтеплазой у пациентов с инсультом неясного начала, отобранных с помощью магнитно-резонансной томографии на основании критерия несоответствия диффузионно-взвешенной визуализации



и инверсионной вольтаж-зависимой релаксации с подавлением сигнала от свободной воды (DWI-FLAIR). Этот паттерн интерпретируется как косвенный маркер относительно недавней ишемии, что позволяет предположить, что пациент находится в «терапевтическом окне», когда возможна реперфузия. Исследование показало значительное улучшение функциональных показателей через 90 дней, хотя и сопровождалось повышенным риском кровотечения. Это подтверждает, что отбор пациентов на основе данных визуализации может расширить возможности лечения за пределы традиционной модели, основанной на временных показателях.

Впоследствии в рамках исследования EXTEND этот подход был расширен за счет использования перфузионной визуализации (компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии) у пациентов, получивших лечение в период от 4,5 до 9 часов после инсульта, а также при инсульте, возникшем во время бодрствования (Ma et al. 2019). Использование количественных параметров ишемического очага и зоны инфаркта позволило выявить пациентов с потенциально сохраняемыми тканями, что продемонстрировало возможность применения альтиплазы для улучшения функционального состояния в течение более длительного периода, если соответствие критериям определяется физиологическими, а не чисто хронологическими факторами. Тем не менее исследование также подтвердило, что незначительное увеличение частоты симптоматических внутричерепных кровоизлияний является неизбежным фактором, влияющим на соотношение риска и пользы при позднем тромболизисе, что требует строгого и воспроизводимого отбора пациентов.

Наиболее значимый прогресс в расширении возможностей лечения ишемического инсульта был достигнут в ходе исследований, посвященных оценке эффективности механической тромбэктомии в поздние сроки при соблюдении строгих критериев отбора. Исследование DEFUSE 3 показало, что тромбэктомия в период от 6 до 16 часов после появления симптомов значительно улучшает функциональные результаты у пациентов с несоответствием между перфузией и «ядром» очага, подтвердив концепцию «терапевтического окна». Это исследование показало, что даже при длительной задержке после появления симптомов клинический эффект



сохраняется, если имеются объективные доказательства наличия жизнеспособной «полутени» и ограниченного «ядра» (Albers и др., 2018).

В исследовании DAWN показания к тромбэктомии были расширены до 24 часов за счет отбора пациентов на основании несоответствия между клиническими данными и результатами визуализации, то есть неврологическим дефицитом, непропорциональным размеру очага ишемии (Nogueira и др., 2018). Такой подход учитывал, что у некоторых пациентов инфаркт прогрессирует медленно, и благодаря функциональным коллатералям жизнеспособные ткани сохраняются в течение более длительного времени. Исследование DAWN подтвердило, что тромбэктомия может принести заметную клиническую пользу даже при очень позднем обращении за помощью, если пациенты отбираются с учетом строгих критериев жизнеспособности тканей.

В совокупности эти испытания изменили организационную модель оказания помощи при остром инсульте: принятие терапевтических решений стало зависеть не столько от жестких временных рамок, сколько от способности системы быстро и стандартизировано проводить оценку состояния сосудов и перфузии. В этом контексте доступность протоколов визуализации, воспроизводимость интерпретации результатов и межбольничные сети для направления пациентов стали не менее важными, чем сама терапия.

В то же время в последние годы изучается возможность проведения внутривенного тромболизиса после 4,5 часов с момента инсульта, используя критерии, основанные на показателях перфузии, особенно в тех случаях, когда тромбэктомия невозможна (Zhou et al. 2025). В рамках исследования NORE альтеплаза применялась у пациентов, отобранных по результатам визуализации, в период от 4,5 до 24 часов с момента инсульта. Исследование показало, что тщательно отобранные пациенты могут получить функциональную пользу, несмотря на повышенный риск кровотечений, что подтверждает необходимость строгой оценки соотношения риска и пользы.

Недавнее исследование OPTION (Ma et al. 2026) предоставило важные данные по группе пациентов с окклюзией сосудов малого диаметра, которые исторически были недостаточно представлены в исследованиях по реперфузии. Введение тенектеплазы в период от 4,5 до 24 часов у пациентов,



прошедших отбор по перфузии, повысило вероятность отличного функционального исхода, хотя и привело к более высокому риску симптоматического внутричерепного кровоизлияния. Полученные данные свидетельствуют о том, что расширенное терапевтическое окно может быть применимо даже к пациентам, не входящим в группу высокого риска, при наличии жизнеспособных тканей. Это открывает новые возможности для систем здравоохранения, в которых тромбэктомия невозможна для большинства пациентов.

### **Внутривенный тромболитик**

Несмотря на то, что альтеплаза исторически была стандартным внутривенным тромболитиком при остром ишемическом инсульте, ее применение требует введения болюса с последующей непрерывной инфузией в течение часа, что создает определенные логистические трудности в условиях напряженной работы в медицинских учреждениях, особенно когда требуется транспортировка в другое медицинское учреждение или немедленный переход к эндоваскулярной процедуре. В этом контексте тенектеплаза стала привлекательной альтернативой благодаря возможности введения однократного болюса, большей фибрин-специфичностью и пролонгированному фармакокинетическому профилю. Эти характеристики могут способствовать ранней реперфузии и снизить количество операционных ошибок, связанных с инфузией.

Внедрение тенектеплазы в современную практику лечения инсульта стало возможным в первую очередь благодаря рандомизированным исследованиям, в ходе которых оценивалась эффективность препарата при лечении пациентов с окклюзией крупных сосудов и запланированной тромбэктомией. В частности, исследование EXTEND-IA TNK показало, что применение тенектеплазы перед тромбэктомией может повысить частоту ранней реперфузии и улучшить клинические исходы по сравнению с применением альтеплазы (Campbell и др., 2018). Эти результаты были интерпретированы как подтверждение целесообразности стратегии промежуточного тромболитика с использованием тенектеплазы, при которой тромболитик используется не только в качестве основного метода лечения, но и как инструмент для



достижения частичной или полной реперфузии перед эндоваскулярным доступом, что потенциально сокращает общее время ишемии.

Дополнительные данные, полученные в ходе рандомизированных исследований, таких как ATTEST-2, подтверждают, что тенектеплаза является альтернативой альтеплазе и демонстрирует сопоставимую эффективность и безопасность в рамках стандартного окна для тромболизиса у пациентов, получивших лечение в течение 4,5 часов после появления симптомов (Huang и др., 2022).

Однако одним из важнейших аспектов клинического применения тенектеплазы была неопределённость в отношении оптимальной дозы. Этот вопрос был рассмотрен в рамках исследования EXTEND-IA TNK, часть 2, в ходе которого сравнивалась эффективность доз 0,40 мг/кг и 0,25 мг/кг у пациентов с ишемическим инсультом, вызванным окклюзией крупных сосудов, которым был показан внутривенный тромболизис и механическая тромбэктомия в течение 4,5 часов (Campbell и др., 2020). Более высокая доза не показала преимуществ в отношении церебральной реперфузии перед тромбэктомией и не привела к значительному функциональному улучшению. Напротив, при дозировке 0,40 мг/кг наблюдалась тенденция к усилению симптоматики внутричерепных кровоизлияний. Эти результаты свидетельствуют о том, что увеличение дозы не дает явных клинических преимуществ, и подтверждают целесообразность использования дозы 0,25 мг/кг при плановой тромбэктомии.

Помимо потенциальной эффективности, главное преимущество тенектеплазы заключается в ее практическом применении. В системах здравоохранения, стремящихся сократить время до реперфузии и упростить транспортировку пациентов, однократное введение препарата снижает терапевтическую сложность процедуры, уменьшает риск прерывания инфузии при транспортировке и позволяет быстрее перейти к расширенной визуализации или эндоваскулярным процедурам. С точки зрения клинического ведения пациентов эти преимущества могут привести к более строгому соблюдению протокола, уменьшению количества ошибок и потенциальной оптимизации критических временных показателей.



Применение теноктеплазы актуально не только для пациентов с окклюзией крупных сосудов. Более того, появляющиеся данные свидетельствуют о том, что ее можно использовать и в случаях, которые ранее считались неподходящими для внутривенного тромболизиса. В исследовании OPTION введение теноктеплазы в дозе 0,25 мг/кг пациентам с инсультом, не связанным с окклюзией крупных сосудов, отобранным по результатам перфузионной визуализации и получившим лечение в период от 4,5 до 24 часов, повысило вероятность достижения отличного функционального результата через 90 дней. Однако это преимущество сопровождалось увеличением числа случаев симптоматического внутричерепного кровоизлияния, что подчеркивает необходимость того, чтобы любое расширение показаний к применению строго соответствовало критериям отбора на основе результатов визуализации и индивидуальной оценки риска кровоизлияния.

### **Прямая тромбэктомия в сравнении с временной терапией**

Несмотря на то, что исследования, в ходе которых механическая тромбэктомия была признана стандартом лечения окклюзии крупных сосудов, в основном проводились по схеме предварительного внутривенного тромболизиса при отсутствии противопоказаний, в современной практике возник актуальный операционный и клинический вопрос: следует ли систематически проводить внутривенный тромболизис перед тромбэктомией или допустимо сразу переходить к механической тромбэктомии, если ее можно провести немедленно?

Так называемая стратегия «переходной терапии» основана на предположении, что внутривенный тромболизис может привести к частичной или полной реканализации перед эндоваскулярным вмешательством, улучшить микроциркуляцию в дистальных отделах и облегчить процедуру. Кроме того, это дает возможность немедленно начать лечение, пока организуется доступ в ангиографический кабинет. Однако эта стратегия сопряжена с потенциальными рисками, в том числе с повышенным риском кровотечений, а также с дополнительными расходами и сложностями для пациентов, которым в любом случае предстоит тромбэктомия.



В то же время прямая тромбэктомия имеет важные операционные преимущества: упрощение терапевтического подхода, снижение риска применения тромболитиков и потенциальное снижение риска кровотечений. Кроме того, в условиях, когда логистика позволяет быстро провести тромбэктомию, предварительный тромболизис может принести лишь незначительную дополнительную пользу, особенно если тромб большой или расположен в проксимальном отделе сосуда, а вероятность реканализации только с помощью тромболизиса низкая.

В рамках исследования DIRECT-MT оценивалась эффективность прямой тромбэктомии по сравнению с внутривенным тромболизисом с последующей тромбэктомией у пациентов с ишемическим инсультом, вызванным окклюзией крупных сосудов, которым показано эндоваскулярное вмешательство (Yang et al. 2020). В исследовании применялся подход, основанный на принципе не меньшей эффективности, чтобы определить, не ухудшает ли отказ от внутривенного тромболизиса функциональные показатели. Результаты показали, что прямая тромбэктомия не уступает внутривенному тромболизису по функциональным показателям через 90 дней при относительно широких пределах не меньшей эффективности. Однако интерпретация этих результатов требует осторожности, учитывая методологические аспекты и тот факт, что демонстрация не меньшей эффективности не обязательно означает полную клиническую эквивалентность, особенно если допустимые отклонения могут существенно повлиять на окончательный вывод.

Помимо статистических результатов, исследование DIRECT-MT и аналогичные ему исследования следует интерпретировать в контексте организации системы здравоохранения. В центрах, где есть немедленный доступ к тромбэктомии и оптимизировано время от поступления пациента до проведения процедуры, прямая тромбэктомия может быть разумной стратегией для определенных подгрупп пациентов. Однако в сетях, где существуют задержки с транспортировкой, неопределенность в отношении доступности процедурного кабинета или узкие места в работе, внутривенный тромболизис по-прежнему может быть эффективным первоначальным вмешательством, особенно если его проводят на ранних этапах и без задержки тромбэктомии (Yang et al. 2020).



В связи с этим решение о выборе стратегии «моста» или прямой тромбэктомии должно приниматься не по принципу дихотомии, а индивидуально, с учетом таких факторов, как предполагаемое время до эндоваскулярной реперфузии, характеристики тромба, локализация окклюзии, профиль геморрагического риска пациента, наличие современных методов визуализации и возможности межбольничной транспортировки. Кроме того, недавние исследования тенекеплазы вновь подняли этот вопрос на повестку дня, поскольку тромболитик, вводимый однократно, может облегчить проведение «моста», не усложняя логистику, связанную с применением альтеплазы.

### **Практические и организационные аспекты**

Современные достижения в области реперфузионной терапии изменили прогноз при остром ишемическом инсульте, но их эффективность в реальной жизни во многом зависит от способности систем здравоохранения внедрять эффективные методы лечения. На практике разница между теоретически доступным методом лечения и его реальным применением определяется временем, которое требуется на проведение операции, доступностью современных методов визуализации, межбольничной координацией и наличием многопрофильных команд. В этом смысле ишемический инсульт представляет собой классическую модель заболевания, течение которого зависит от времени, а организация системы напрямую определяет исход.

Данные, полученные в ходе ключевых исследований по тромбэктомии, показывают, что клиническая польза не ограничивается самой эндоваскулярной процедурой, а тесно связана со скоростью выявления окклюзии крупных сосудов, эффективностью транспортировки в центры, где возможна тромбэктомия, и минимизацией времени до реперфузии. Такие исследования, как ESCAPE, наглядно продемонстрировали важность маршрутизации пациентов и быстрого отбора на основе данных сосудистой визуализации и состояния коллатерального кровообращения, подтвердив, что система здравоохранения может как усиливать, так и ослаблять эффект от вмешательства (Goyal et al. 2015).

### **Выбор метода визуализации: стандартизация как приоритетная задача**



Переход от парадигмы «время» к парадигме «ткань» означает, что доступность и качество диагностической визуализации стали ключевыми факторами оказания неотложной помощи. Регулярное проведение компьютерной томографической ангиографии для выявления проксимальной окклюзии и перфузионной визуализации головного мозга для количественной оценки очага инфаркта и его пограничной зоны позволило расширить показания к тромбэктомии и тромболизису. Такие исследования, как EXTEND-IA, DEFUSE 3 и DAWN, показали, что отбор пациентов на основе перфузии или несоответствия клинической картины и результатов визуализации позволяет выявить пациентов, которым лечение принесет существенную пользу даже спустя много часов после появления симптомов (Campbell и др., 2015, Albers и др., 2018; Nogueira и др. 2018)).

Однако эти модели также сопряжены с практическими трудностями. Для интерпретации результатов перфузии требуются стандартизированные протоколы, проверенное программное обеспечение и воспроизводимые критерии, поскольку техническая вариативность может приводить к различным клиническим решениям. Поэтому для снижения вариативности и принятия решений, основанных исключительно на субъективной интерпретации, необходимо внедрить четкие институциональные алгоритмы с определенными пороговыми значениями для основного объема и несоответствия.

### **Расширенное окно и неравный доступ: терапевтические возможности и риски**

Расширение терапевтического окна имеет большое значение для центров с ограниченными возможностями. Недавние исследования показали, что внутривенный тромболизис может быть эффективен и за пределами классических терапевтических окон у пациентов с перфузией, но только при соблюдении строгих критериев отбора. Например, исследование OPTION показало, что тенектеплаза в расширенном терапевтическом окне может быть эффективна для пациентов без жизнеугрожающих нарушений, которые преобладают в повседневной практике (Ma et al. 2026).



Это открытие имеет важное практическое значение: в системах, где доступ к тромбэктомии ограничен, возможность проведения перфузионной нейровизуализации может стать стратегическим терапевтическим ресурсом. Однако такое расширение возможностей также усложняет клиническую картину, поскольку положительный эффект сопровождается относительным увеличением числа случаев симптоматического внутричерепного кровоизлияния, что требует строгих протоколов отбора пациентов, интенсивного мониторинга после лечения и четких критериев исключения.

### **Тенектеплаза как инструмент для упрощения логистики**

В реальных условиях терапевтические решения зависят не только от клинической эффективности, но и от возможности применения в конкретных условиях. В этом отношении тенектеплаза представляет интерес не только благодаря своей потенциальной эффективности, но и возможности введения однократной болюсной дозы. Эта особенность упрощает транспортировку, облегчает работу в отделении неотложной помощи и снижает риск ошибок, связанных с длительной инфузией. Такие исследования, как EXTEND-IA TNK, часть 2, подтверждают, что при плановой тромбэктомии предпочтительной дозой является 0,25 мг/кг, поскольку при более высоких дозах дополнительной пользы не наблюдалось (Campbell и др., 2018).

Эти логистические преимущества могут быть особенно актуальны в сетевых моделях, когда пациенты проходят тромболитическую терапию в периферийной больнице, а затем их переводят в центр, где проводится тромбэктомия. В таких случаях упрощение процедуры тромболитической терапии может помочь сохранить непрерывность лечения, не увеличивая время транспортировки.

### **Сетевые модели**

Расширение показаний к эндоваскулярным вмешательствам усилило споры об оптимальной модели транспортировки пациентов: прямая транспортировка в центр, где возможна тромбэктомия, или первичный тромболизис в периферийном центре с последующей транспортировкой. Выбор зависит от



географического положения, предполагаемого времени транспортировки, наличия возможности провести визуализацию сосудов при первом обращении и способности провести тромболизис без промедления.

Ключевые исследования тромбэктомии и расширенного терапевтического окна показали, что поздняя реперфузия может быть эффективна для некоторых пациентов, но по мере увеличения времени ишемии ее польза снижается. Следовательно, в работе медицинских учреждений приоритетом должно быть сокращение времени на каждом этапе: от распознавания инсульта до госпитализации, активации системы экстренного реагирования при инсульте, получения изображений, принятия терапевтических решений и реперфузии. Обзор исследований стратегий реперфузии при ишемическом инсульте представлен в **таблице 1**.

**Таблица 1. Ключевые рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие современные стратегии реперфузии и отбор пациентов на основе визуализации при остром ишемическом инсульте.**

Исследование	Популяция	Временной интервал/выбор	Вмешательство	Результаты
<b>MR CLEAN (2015)</b>	Острый ишемический инсульт с подтвержденной окклюзией проксимальной передней мозговой артерии	<6 ч; выбор по сосудистой визуализации	ЭВТ + стандартное лечение против стандартного лечения	mRS через 90 дней (анализ сдвига): скорректированное общее отношение шансов 1,67 (95% ДИ: 1,21-2,30; p = 0,001). mRS 0-2: 32,6% против 19,1%.
<b>ESCAPE (2015)</b>	Острый ишемический инсульт с окклюзией крупных сосудов + небольшое ядро + умеренные/хорошие коллатерали	До 12 ч; многофазная КТ-ангиография. ASPECTS >6	ЭВТ + стандартное лечение против стандартного лечения	mRS через 90 дней (анализ сдвига): общее отношение шансов 2,6 (95% ДИ: 1,7-3,8; p < 0,001). mRS 0-2: 53,0% против 29,3%. Смертность: 10,4% против 19,0% (p - 0,04).



<b>EXTEN- OIA (2015)</b>	Острый ишемический инсульт с окклюзией крупных сосудов (внутри мозговая/средняя мозговая артерия) с нарушением перфузии	<4,5 ч для ВВТЛ;реперфузия (RAPID)	Альтерплаза + ЭВТ против альтерплазы в монотерапии	Совместные первичные результаты: реперфузия через 24 часа и раннее неврологическое улучшение. Реперфузия: 100% против 37% (p < 0,001). Улучшение по шкале NIHSS >8 или NIHSS 0-1 на 3-й день: 80% против 37% (Ip < 0,0021).
<b>SWIFT PRIME (2015)</b>	Острый ишемический инсульт с окклюзией крупных сосудов в проксимальной передней мозговой артерии, подходящий для внутривенного введения альтерплазы	ЭВТ <6 ч	Внутривенная альтерплаза + ЭВТ против внутривенной альтерплазы в монотерапии	Показатель mRS через 90 дней (анализ сдвига): общий ОР 1,7 (95% ДИ: 1,2-2,6; p - 0,003). Показатель mRS 0-2: 60% против 35% (Ip < 0,001).
<b>REVASCA T (2015)</b>	Острый ишемический инсульт с окклюзией крупных сосудов без обширного инфаркта	<8 ч; ASPECTS >7	ЭВТ (Solitaire) + стандартное лечение против стандартного лечения	Показатель mRS через 90 дней (анализ сдвига): скорректированный общий ОР 1,71 (95% ДИ: 1,05-2,8; p - 0,02). Показатель mRS 0-2: 43,7% против 28,2%.
<b>DAWN (2018)</b>	Острый ишемический инсульт с окклюзией крупных сосудов в передней мозговой артерии с клинико-визуальным несоответствием	6-24 ч; небольшое ядро + непропорциональный дефицит	ЭВТ против медикаментозного лечения	Функциональная нетрудоспособность через 90 дней по шкале ImRS): отношение шансов (ОШ) для улучшения по порядковой шкале 2,77 (95% ДИ: 1,63-4,70; p< 0,0011). mRS 0-2: 49% против 13%.
<b>DEFUSE 3 (2018)</b>	Острый ишемический инсульт с окклюзией крупных сосудов с нарушением перфузии ядра	6-16 ч; реперфузия (ядро <70 мл)	ЭВТ против стандартного лечения	mRS 0-2 через 90 дней: 45% против 17% (относительный риск (ОР) 2,67; 95% ДИ: 1,60-4,48; p < 0,001). Скорректированное общее отношение шансов (ОШ) для улучшения по порядковой шкале: 2,77 [95% ДИ: 1,63-4,70].



<b>OIRECT-MT (2020)</b>	Острый ишемический инсульт с окклюзией крупных сосудов, подходящий для эндovasкулярной тромбэктомии	<4,5 ч; подходит для ВВТЛ	Прямая ЭВТ против внутривенной альтеплазы + ЭВТ	Не меньшая эффективность для mRS через 90 дней [анализ сдвига]: медианная разница mRS 0; верхний предел ДИ находится в пределах допустимой разницы не меньшей эффективности (p для не меньшей эффективности < 0,001).
<b>WAKE-UP (2018)</b>	Инсульт с неизвестным началом (инсульт во сне)	несоответствие MPT DWI-FLAIR	Альтеплаза против плацебо	
<b>EXTEND (2019)</b>	Инсульт 4,5-9 ч или во сне	Выбор несоответствия перфузии	Альтеплаза против плацебо	mRS 0-1 через 90 дней: скорректированное отношение шансов 1,61 (95% ДИ: 1,09-2,36; p-0,02).
<b>HOPE (2025)</b>	Острый ишемический инсульт с перфузионным отбором без первоначального плана эндovasкулярной тромбэктомии	4,5-24 ч; реперфузия	Альтеплаза против стандартного лечения	Улучшение функциональных результатов через 90 дней [положительный результат исследования], с увеличением числа геморрагических осложнений, связанных с поздним тромболизисом.
<b>OPTION (2026)</b>	Острый ишемический инсульт без окклюзии крупных сосудов с жизнеспособной тканью	4,5-24 ч; реперфузия	Тенектплаза 0,25 мг/кг против стандартного лечения (антигемостатическая терапия)	mRS 0-1 через 90 дней: 43,6% против 34,2% [относительный риск 1,28; 95% доверительный интервал: 1,03-1,57; p-0,02]. Симптоматическое внутричерепное кровоизлияние: 2,8% против 0%.
<b>ATTEST-2 (2024)</b>	Острый ишемический инсульт, подходящий для внутривенного тромболизиса	<4,5 ч	Тенектплаза 0,25 мг/кг против альтеплазы	Улучшение функционального исхода через 90 дней [положительный результат исследования], с увеличением числа геморрагических осложнений, связанных с поздним тромболизисом.



<b>EXTEND-IATNK (2018)</b>	Острый ишемический инсульт с окклюзией крупных сосудов с запланированной эндоваскулярной тромбэктомией	<4,5 ч	Тенектплаза 0,25 мг/кг против альтеплазы	Не меньшая эффективность по функциональному исходу (mRS). Тенектплаза показала сопоставимую эффективность и безопасность с альтеплазой (как сообщалось ранее).
<b>EXTEND-IATNK Part 2 (2020)</b>	Острый ишемический инсульт с окклюзией крупных сосудов с запланированной эндоваскулярной тромбэктомией	<4,5 ч	Тенектплаза 0,25 мг/кг против альтеплазы	Значительная реперфузия до ЭВТ: 22% против 10% (относительный риск 2,2; 95% ДИ: 1,1–4,4; p = 0,031). Улучшение функционального исхода (mRS).
<b>IST-3 (2012)</b>	Широкая популяция пациентов с острым ишемическим инсультом (включая лиц старше 80 лет)	<6 ч	Тенектплаза 0,40 против 0,25 мг/кг	Не меньшая эффективность по функциональному исходу (mRS). Тенектплаза показала сопоставимую эффективность и безопасность с альтеплазой (как сообщалось ранее).

Сокращения. ASPECTS. Оценка по шкале Early CT программы лечения инсульта в Альберте; LVO. окклюзия крупных сосудов; MCA. средняя мозговая артерия. mRS. модифицированная шкала Рэнкина; ВВТЛ – внутривенный тромболитис, ЭВТ – эндоваскулярная тромбэктомия

## **Реперфузия — это еще не конец: протоколы лечения после операции**

Даже при успешной реканализации прогноз может ухудшиться из-за отека мозга, геморрагической трансформации, респираторных или сердечно-сосудистых осложнений. Поэтому необходимо проводить структурированный постреперфузионный уход, включающий в себя частое неврологическое наблюдение, контроль гемодинамики, профилактику аспирации, контроль уровня глюкозы и температуры, а также четкие стратегии раннего выявления симптоматического внутричерепного кровоизлияния. Последние данные о тромболитисе в расширенном терапевтическом окне подтверждают необходимость такого подхода, поскольку риск кровоизлияния сохраняется и может иметь клиническое значение даже у пациентов, отобранных с помощью современных методов визуализации.



## **Роль ранней реабилитации**

Основным показателем в большинстве исследований, посвященных оценке стратегий реперфузии при ишемическом инсульте, является функциональность (например, по шкале mRS), однако на нее может влиять ранняя реабилитация или ее отсутствие.

Данные крупных прагматических исследований, таких как AVERT, свидетельствуют о том, что очень ранняя и интенсивная мобилизация не всегда приносит пользу и даже может снизить вероятность благоприятного функционального исхода. Эти результаты подчеркивают, что при ранней реабилитации следует уделять первостепенное внимание отбору пациентов и поддержанию их физиологической стабильности, а не повсеместному раннему вовлечению в физическую активность (Bernhardt и др., 2015).

С самого первого дня терапевтическое позиционирование и борьба с бессимптомными осложнениями являются неотъемлемой частью реабилитации. Такие стратегии, как нейтральное позиционирование, доказали свою эффективность в плане обеспечения комфорта и пассивной подвижности у пациентов с полной обездвиженностью (Pickenbrock и др., 2015). Аналогичным образом, дисфагию следует рассматривать как проблему, связанную как с безопасностью, так и с ранней реабилитацией. Начинать следует с обследования перед приемом пищи, что подтверждается клиническими рекомендациями и результатами наблюдений, свидетельствующими о снижении риска осложнений (Prabhakaran и др., 2026; Sherman и др., 2021). В отдельных случаях при установленной дисфагии специфические методы лечения, такие как электростимуляция глотки, могут повлиять на патофизиологию глотания, особенно у пациентов с трахеостомой (Scutt et al. 2015; Dziewas et al. 2018).

Что касается фармакологии, то, согласно имеющимся данным, раннее применение антидепрессантов с целью ускорения функционального восстановления не улучшает состояние пациентов и не повышает их самостоятельность, а также может привести к нежелательным явлениям. Это подчеркивает необходимость разделять лечение депрессии и попытки ускорить неврологическое восстановление с помощью фармакологических средств (Prabhakaran и др., 2026). Параллельно с этим реабилитация должна



включать в себя психосоциальные и нефармакологические стратегии, направленные на повышение самоэффективности, мотивации и самовосприятия, поскольку эти факторы влияют на приверженность лечению, вовлеченность в терапевтический процесс и участие в жизни общества (Gangwani et al. 2022; Lo et al. 2022).

С точки зрения двигательной активности, значимое функциональное восстановление заключается не только в снижении спастичности, но и в повышении способности выполнять задачи с изменяемой вариативностью. Тренировки, ориентированные на выполнение конкретных задач, стабильно улучшают походку и функциональную выносливость и должны проводиться с учетом принципов моторного обучения, таких как постепенное усложнение, вариативность и обратная связь (Lee и др., 2025). Крупные прагматические исследования, такие как LEAPS, показали, что различные стратегии локомоторной тренировки могут давать сопоставимые функциональные результаты, что подтверждает важность индивидуального подхода к реабилитации (Duncan и др., 2011).

Для верхней конечности терапия, основанная на ограничении подвижности, эффективность которой подтверждена такими исследованиями, как EXCITE, представляет собой метод лечения, доказавший свою функциональную пользу при применении к соответствующим образом отобраным пациентам. Это подчеркивает необходимость подбирать методы лечения в соответствии с поставленными целями и систематически оценивать результаты (Thrane et al. 2014; Wolf et al. 2006). Другие подходы, такие как роботизированная терапия и нейромодуляция, показали неоднозначные или умеренные результаты в улучшении функциональных показателей, о чем свидетельствуют такие исследования, как RATULS и VNS-REHAB. Это подчеркивает важность выбора метода лечения с учетом особенностей пациента и его целей (Rodgers et al. 2019; Dawson et al. 2021). Самостоятельные программы для верхних конечностей, такие как GRASP, также продемонстрировали улучшение функциональных возможностей и способности выполнять задачи, что подчеркивает важность регулярной практики и вовлеченности пациента (Harris et al. 2009). В ходе контролируемых исследований зеркальная терапия также продемонстрировала улучшение двигательных функций и способности



к самообслуживанию (Yavuzer et al. 2008). Двусторонние методы тренировки рук, такие как ВАТРАС, могут способствовать восстановлению двигательных функций и активации коры головного мозга (Whitall et al. 2000).

Доказательная база не позволяет однозначно определить, что лучше при лечении свисающей стопы — ортезы для голеностопного сустава и стопы или функциональная электростимуляция. Таким образом, выбор должен основываться на индивидуальных клинических характеристиках, переносимости, условиях использования и функциональных целях пациента (Nascimento et al. 2020).

Физические упражнения играют ключевую роль в реабилитации после инсульта. Аэробные упражнения средней и высокой интенсивности, а также тренировки походки высокой интенсивности способствуют улучшению функциональных возможностей, когнитивных функций и процессов нейропластичности. Данные свидетельствуют о том, что решающими факторами функционального восстановления являются правильная дозировка нагрузки на сердечно-сосудистую систему и совокупный объем тренировок. Кроме того, механистические исследования показывают, что физические упражнения могут усиливать реорганизацию коры головного мозга, обеспечивая биологическую основу для наблюдаемых улучшений (Li et al. 2024; Hornby et al. 2016; Lohse et al. 2014; Ploughman et al. 2015).

Исследования, посвященные постельному режиму, показывают, что даже непродолжительная бездеятельность приводит к быстрому и клинически значимому ухудшению функциональных показателей у пожилых людей, потере мышечной массы, силы и аэробной выносливости. Эта уязвимость к гиподинамии была подтверждена экспериментальными исследованиями и обобщением фактических данных, что подчеркивает важность предотвращения длительной иммобилизации в условиях стационара и реабилитационных центров (Kortebein и др. 2008; Tanner и др.. 2015; Arentson-Lantz и др.. 2021). Сводная информация о результатах ранних реабилитационных исследований при ишемическом инсульте представлена в таблице 2.



**Таблица 2. Ключевые рандомизированные контролируемые исследования, подтверждающие эффективность стратегий ранней и долгосрочной реабилитации после инсульта.**

Исследованием	Популяция	Вмешательство	Дозировка	Результаты
<b>GRASP (2009)</b>	Стационарная реабилитация после инсульта; окончание вмешательства = 7 недель после инсульта	Программа GRASP, выполняемая самостоятельно, против контрольной группы, получающей образовательную поддержку	4-недельная дополнительная программа ступенчатой повторяющейся тренировки верхних конечностей	Первичный результат: САНАI. Результат: средняя разница 6,2 (95% ДИ 3,4-9,0); $p < 0,001$ ; положительный эффект сохранялся в течение 5 месяцев наблюдения.
<b>Moderate intensity aerobic exercise and neuroplasticity (2023)</b>	Выжившие после хронического инсульта через 3 месяца после инсульта (в среднем $6,13 \pm 4,33$ года); амбулаторные пациенты	Велотренировки и умеренной интенсивности против сидячего образа жизни (отдых сидя)	Один сеанс: 20 мин езды на велосипеде при 60-80% от максимальной ЧСС	Первичный результат: кортикоспинальная возбудимость (амплитуда МЕР после iTBS). Результат: значимое взаимодействие «Время x Группа» $F(5,145)=3,195$ ; $p = 0,009$ . Более выраженное облегчение МЕР в группе упражнений, значимое через 10 мин после iTBS ( $p = 0,048$ ). Отсутствие влияния объема поражения или нагрузки поражения.
<b>Foot-drop stimulator vs AFO (2013)</b>	Взрослые <12 месяцев после инсульта с остаточной свисающей стопой; многоцентровое РКИ	Функциональная электростимуляция WalkAide (ФЭС) против ортеза голеностопного сустава (AFO)	6 недель использования устройства с ежедневным применением в общественных местах; оценки через 0, 3, 6, 9 и 12 недель	Первичные результаты: скорость ходьбы по траектории «восьмерка» и индекс физиологических затрат (PCI). Результат: как WalkAide, так и AFO улучшили показатели походки. Суммарное увеличение скорости ходьбы через 6 недель: WalkAide +0,119 м/с против AFO +0,116 м/с; значимой разницы нет ( $p = 0,89$ ). Предпочтение устройств: 70% отдали предпочтение WalkAide ( $p < 0,001$ ).



<b>Mirror therapy (2008) on conventional vs neutral positioning (LiN) (2015)</b>	Стационарные пациенты с подострым инсультом через 12 месяцев после инсульта с двигательными нарушениями верхних конечностей	Зеркальная терапия + традиционная реабилитация против плацебо + традиционная реабилитация	30 мин/день, 5 дней/неделя, 4 недели (плюс традиционная реабилитация 2-5 ч/день)	Основные результаты: восстановление двигательных функций (стадии Бруннстрема) и самообслуживание по шкале FIM. Результат: при последующем наблюдении: кисть по Бруннстрому +1,5 против +0,4 (D=1,1; p < 0,001), верхняя конечность по Бруннстрому +1,6 против +0,3 (D=1,3; p < 0,001), самообслуживание по шкале FIM +8,3 против +1,8 (D=6,5; p < 0,001). Значимых различий по шкале MAS не выявлено.
	Тяжело иммобилизованные неврологические пациенты (в основном после инсульта); неамбулаторные; многоцентровое РКИ	Положение в нейтральном положении (LiN) против традиционного положения (CON)	Один сеанс позиционирования (2 ч) в заданной позе	Основной результат: изменение пассивного диапазона движений в тазобедренном суставе (PROM). Результат: LiN улучшил PROM тазобедренного сустава на +12,84° по сравнению с CON (95% ДИ 5,72–19,96; p < 0,001). Вторичные результаты: сгибание плеча +11,85° (p < 0,001) и внешняя ротация +7,08° (p < 0,001). Комфорт оценивался как «хороший» у 81% пациентов в группе LiN по сравнению с 38% в группе CON (p < 0,001).
<b>EXCITE (2006)</b>	Подострый инсульт (3-9 месяцев после инсульта) с активным разгибанием запястья/пальцев; N = 222	Терапия движений, вызванных ограничением (СИМТ), против обычного лечения	СИМТ: интенсивная отработка задач 6 ч/день в течение 10 рабочих дней (2 недели) плюс фиксация здоровой конечности (~90% времени бодрствования)	Первичный результат: время выполнения теста Вольфа на двигательную функцию (WMFT). Результат: СИМТ показал значительно большее улучшение, чем контрольная группа (приблизительно 19-20% против 4% улучшения; p < 0,001). Журнал двигательной активности показал значительное улучшение в реальном использовании руки (p < 0,001).



<b>BATRAC (2004)</b>	Хронический инсульт; нарушения верхних конечностей	Двусторонняя тренировка рук с ритмичными слуховыми стимулами (BATRAC) против соответствующей дозы контрольной тренировки	6 недель; повторяющаяся двусторонняя тренировка задач (3 сеанса/неделя)	Первичные результаты: двигательная функция верхних конечностей и кортикальная активация. Результат: значительное улучшение показателей по шкале Фугл-Мейера для верхних конечностей ( $p < 0,05$ ) и увеличение ипсилатеральной активации моторной коры на фМРТ.
<b>LEAPS (2011)</b>	Подострый инсульт (~2 месяца после инсульта) с нарушениями ходьбы; N = 408	Ранняя или поздняя тренировка двигательной активности (BWSTT + практика на земле) против программы домашних упражнений	Тренировка опорно-двигательного аппарата: 36 сеансов в течение 12-16 недель (по 90 мин каждый). Домашние упражнения: прогрессивная программа развития силы/баланса	Первичный результат: успешное восстановление ходьбы через 1 год. Результат: 52% (ранняя стадия двигательной активности), 53% (поздняя стадия двигательной активности) против 51% (домашние упражнения); существенных различий между группами не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Сокращения: AFO = голеностопный ортез; aOR/OR = (скорректированное) отношение шансов; ARAT = тест Action Research Arm Test; AVERT = исследование очень ранней реабилитации; BATRAC = двусторонняя тренировка рук с ритмичными звуковыми сигналами; BWSTT = тренировка на беговой дорожке с поддержкой веса тела; CAHA1 = опросник активности рук и кистей Чедока; CI = доверительный интервал; CON = традиционное позиционирование; EULT = расширенная терапия верхних конечностей; FAST = высокоинтенсивная тренировка ходьбы в PROWALKS (70–80% резерва частоты сердечных сокращений); FES = функциональная электростимуляция; FIM = шкала оценки функциональной независимости; fMRI = функциональная магнитно-резонансная томография; FMA-UE = оценка Фугл-Мейера (верхняя конечность); HRmax = максимальная частота сердечных сокращений; HRR = резерв частоты сердечных сокращений; iTBS = прерывистая тета-импульсная стимуляция; LiN = положение в нейтральном положении (Lagerung in Neutralstellung); MAS = модифицированная шкала Эшворта; MEP = вызванный моторный потенциал; mRS = модифицированная шкала Ранкина; PCI = индекс физиологических затрат; PROM = пассивный диапазон движений; PROWALKS = содействие оптимизации восстановления с помощью ходьбы после инсульта; RCT = рандомизированное контролируемое исследование; SAM = группа поведенческого вмешательства по мониторингу шаговой активности в исследовании PROWALKS; UC = стандартное лечение; UL = верхняя конечность; VEM = очень ранняя мобилизация; VNS = стимуляция блуждающего нерва; WMFT = тест двигательной функции Вольфа

## Заключение.

Современная тактика лечения острого ишемического инсульта существенно изменилась благодаря рандомизированным контролируемым исследованиям, которые утвердили механическую тромбэктомию в качестве стандартного



метода лечения окклюзии крупных сосудов и расширили возможности внутривенного тромболитического, выйдя за рамки классического «терапевтического окна» за счет расширенной селекции на основе данных нейровизуализации. Систематическое использование ангиографии и перфузионной визуализации укрепило парадигму лечения тканей, а не времени, продемонстрировав эффективность даже в случаях неопределенного или позднего начала инсульта. Однако клиническая эффективность этих стратегий зависит от правильного отбора пациентов и, прежде всего, от способности систем здравоохранения внедрять быстрые, безопасные и стандартизированные методы лечения.

### **Список литературы:**

- Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(8):708–718.
- Arentson-Lantz EJ, English KL, Paddon-Jones D. The aging muscle in experimental bed rest: a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Nutrition*. 2021;8:633987.
- Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(1):11–20.
- Bernhardt J, Langhorne P, Lindley RI, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2015;386:46–55.
- Campbell BCV, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with ischemic stroke (EXTEND-IA TNK Part 2). *JAMA*. 2020;323(13):1257–1265.
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(17):1573–1582.
- Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1009–1018.
- Dawson J, Pierce D, Dixit A, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischemic stroke (VNS-REHAB): a randomised trial. *Lancet*. 2021;397:1545–1553.
- Duncan PW, Sullivan KJ, Behrman AL, et al. Body-weight-supported treadmill rehabilitation after stroke. *New England Journal of Medicine*. 2011;364:2026–2036.
- Dziewas R, Stellato R, van der Tweel I, et al. Pharyngeal electrical stimulation for early decannulation in tracheotomised patients with neurogenic dysphagia after stroke (PHAST-TRAC): a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology*. 2018;17:849–859.
- Gangwani R, Finkelstein M, Kaczmarek A, et al. Leveraging factors of self-efficacy and motivation to optimize stroke recovery and rehabilitation. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:818912.
- Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(11):1019–1030.
- Harris JE, Eng JJ, Miller WC, et al. A self-administered graded repetitive arm supplementary program (GRASP) improves arm function during inpatient stroke rehabilitation: a randomized controlled trial. *Stroke*. 2009;40:2123–2128.



- Hornby TG, Moore JL, Lovell L, et al. Increasing activity after stroke: a randomized controlled trial of high-intensity walking and step activity intervention. *Stroke*. 2016;47:2053–2061.
- Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4.5 h of onset (ATTEST-2): a randomised, parallel group, open-label trial. *The Lancet Neurology*. 2022;21(6):511–521.
- Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2296–2306.
- Kortebein P, Symons TB, Ferrando A, et al. Functional impact of 10 days of bed rest in healthy older adults. *Journal of Gerontology: Medical Sciences*. 2008;63A:1076–1081.
- Lee MH, et al. Effects of task-oriented training on gait outcomes and balance following stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14:8766.
- Li Z, Guo H, Yuan Y, Liu X. The effect of moderate and vigorous aerobic exercise training on the cognitive and walking ability among stroke patients during different periods: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2024;19(2):e0298339.
- Lo SHS, Chang AM, Chau JPC. Association between participation self-efficacy and participation in stroke survivors. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2022;103:1940–1947.
- Lohse KR, Lang CE, Boyd LA. Is more better? Using metadata to explore dose–response relationships in stroke rehabilitation. *Stroke*. 2014;45:2053–2058.
- Ma G, Mo R, Zuo Y, Ma Q, Zhao G, Yao X, et al. Tenecteplase for acute non–large vessel occlusion 4.5 to 24 hours after ischemic stroke: the OPTION randomized clinical trial. *JAMA*. 2026;325:e260210.
- Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *New England Journal of Medicine*. 2019;380(19):1795–1803.
- Nascimento LR, Ada L, Polese JC, et al. Ankle-foot orthoses and continuous functional electrical stimulation improve walking speed and balance after stroke: a systematic review and meta-analysis. *PM&R*. 2020;12:100–110.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(1):11–21.
- Pickenbrock H, Ludwig VU, Zapf A, et al. Conventional versus neutral positioning in central neurological disease: a multicenter randomized controlled trial. *Dtsch Arztebl International*. 2015;112:35–42.
- Ploughman M, Austin MW, Glynn L, et al. The effects of poststroke aerobic exercise on neuroplasticity: a randomized controlled trial. *Scientific Reports*. 2015;5:16712.
- Prabhakaran S, Gonzalez NR, Zachrison KS, 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 January 26, 2026.
- Rodgers H, Bosomworth H, Krebs HI, et al. Robot assisted training for the upper limb after stroke (RATULS): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2019;394:51–62.
- Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(24):2285–2295.
- Scutt P, Lee HS, Hamdy S, et al. Pharyngeal electrical stimulation for treatment of poststroke dysphagia: individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke Research and Treatment*. 2015;2015:429053.
- Sherman V, Greco E, Martino R. The benefit of dysphagia screening in adult patients with stroke: a meta-analysis. *Journal of the American Heart Association*. 2021;10:e018753.
- Tanner RE, Brunner LB, Agergaard J, et al. Age-related differences in lean mass, protein synthesis and skeletal muscle markers after bed rest and exercise rehabilitation. *Journal of Physiology*. 2015;593:4259–4273.



Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset. *New England Journal of Medicine*. 2018;379(7):611–622.

Thrane G, Friborg O, Anke A, et al. A meta-analysis of constraint-induced movement therapy after stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2014;46:833–842.

Whitall J, McCombe Waller S, Silver KH, et al. Repetitive bilateral arm training with rhythmic auditory cueing improves motor function in chronic stroke. *Stroke*. 2000;31:2390–2395.

Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: the EXCITE randomized clinical trial. *JAMA*. 2006;296:2095–2104.

Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(21):1981–1993.

Yavuzer G, Selles R, Sezer N, et al. Mirror therapy improves hand function in subacute stroke: a randomized controlled trial. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2008;89:393–398.

Zhou Y, He Y, Campbell BCV, et al. Alteplase for acute ischemic stroke at 4.5 to 24 hours: the HOPE randomized clinical trial. *JAMA*. 2025;334(9):788–797.