

ОГЛАВЛЕНИЕ

Сведения об авторах.....	6
Список сокращений и условных обозначений.....	7
Введение.....	9
Глава 1. Этиология внутримозгового кровоизлияния.....	11
Глава 2. Направления диагностики при внутримозговом кровоизлиянии.....	37
Диагностика первичного внутримозгового кровоизлияния.....	37
Диагностика вторичных внутримозговых кровоизлияний.....	60
Глава 3. Первичная профилактика внутримозгового кровоизлияния.....	70
Глава 4. Геморрагический инсульт как осложнение антитромботической терапии.....	94
Прием медикаментов, ассоциированных с повышением риска внутримозгового кровоизлияния, в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.....	94
Тромболитическая терапия у пациентов при остром коронарном синдроме с подъемом сегмента <i>ST</i> и риск внутримозгового кровоизлияния.....	96
Назначение антиагрегантной терапии как фактор риска внутримозгового кровоизлияния у кардиологических пациентов.....	103
Назначение антиагрегантной терапии как фактор риска внутримозгового кровоизлияния у пациентов при остром нарушении мозгового кровообращения.....	107
Антитромботическая поддержка при остром и хроническом коронарном синдроме как фактор риска внутримозгового кровоизлияния.....	112

Назначение антитромботических препаратов как фактор риска внутримозгового кровоизлияния у пациентов с фибрилляцией предсердий.....	116
Назначение антитромботических препаратов как фактор риска внутримозгового кровоизлияния у пациентов с фибрилляцией предсердий и острым коронарным синдромом/чрескожным коронарным вмешательством.....	119
Пути снижения риска геморрагических событий на фоне тройной и двойной антитромботической терапии.....	124
Глава 5. Вторичная профилактика внутримозгового кровоизлияния.....	139
Подходы к определению риска рецидива внутримозгового кровоизлияния.....	139
Антигипертензивная терапия.....	143
Гиполипидемическая терапия.....	151
Антиагрегантная терапия.....	157
Антикоагулянтная терапия.....	158
Заключение.....	193
Приложение 1. Cerebral Haemorrhage Anatomical RaTing inStrument (CHARTS).....	196
Приложение 2. Cerebral venous thrombosis grading scale (CVT-GS).....	200
Приложение 3. STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging (STRIVE).....	201
Приложение 4. Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS).....	203
Приложение 5. The Secondary Intracerebral Hemorrhage Score (SIH).....	206
Приложение 6. Чек-лист наблюдения пациента, находящегося на терапии оральным антикоагулянтом.....	207
Приложение 7. Влияние лекарственного взаимодействия и клинических факторов на уровни прямых оральных антикоагулянтов в плазме (площадь под кривой).....	210

Приложение 8. Выбор прямых оральных антикоагулянтов, основанный на риске лекарственных взаимодействий и/или риске кровотечений.....	217
Приложение 9. Возможное влияние противозепилептических препаратов на плазменный уровень прямых оральных антикоагулянтов.....	218
Приложение 10. Применение прямых оральных антикоагулянтов в зависимости от почечной функции.....	221
Приложение 11. Расчет количества баллов по шкале Чайлда–Пью и применение прямых оральных антикоагулянтов у пациентов с печеночной недостаточностью.....	222
Приложение 12. Длительность антитромботической терапии у пациентов с плановым и экстренным чрескожным коронарным вмешательством.....	223
Приложение 13. Маркеры высокого риска ишемических событий, связанных со стентированием.....	224
Приложение 14. Шкала глобальной оценки 10-летнего сердечно-сосудистого риска.....	225
Приложение 15. Целевые показатели липидного спектра в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска.....	227
Приложение 16. Тактика медикаментозного лечения дислипидемии.....	228

Глава 2

Направления диагностики при внутримозговом кровоизлиянии

ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Гипертензионное ВМК. Как было сказано в главе 1, диагностика гипертензионного ВМК базируется на анализе клинической картины, в первую очередь признаков АГ, и МРТ-маркеров спорадической церебральной микроангиопатии (ЦМА). Основой МРТ-анализа данных маркеров служат критерии Стандартов представления сосудистых изменений при нейровизуализации (STandards for ReportIng Vascular changes on nEuroimaging – STRIVE)¹ (приложение 3). Общепринятых диагностических критериев гипертензионного ВМК не существует, но с учетом имеющихся данных могут быть сформулированы следующие критерии (табл. 2.1).

Таблица 2.1. Диагностические критерии гипертензионного внутримозгового кровоизлияния

Определенное
Наличие артериальной гипертензии в анамнезе и/или по данным объективного обследования
Артериальное давление при поступлении в стационар и/или при развитии симптомов >180 мм рт.ст.

¹ Wardlaw J.M., Smith E.E., Biessels G.J. et al. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // Lancet Neurol 2013. Vol. 12. P. 822–838.

Глубинная локализация гематомы (таламус, скорлупа, бледный шар, хвостатое ядро, внутренняя капсула, глубокое белое вещество, изолированное внутрижелудочковое кровоизлияние, мост)
Наличие признаков спорадической церебральной микроангиопатии на МРТ: глубинное расположение лакун, расширенных периваскулярных пространств и церебральных микрокровоизлияний
Отсутствие альтернативных причин внутримозгового кровоизлияния
Вероятное
Наличие артериальной гипертензии в анамнезе и/или по данным объективного обследования
Артериальное давление при поступлении в стационар и/или при развитии симптомов >140 мм рт.ст.
Глубинная локализация гематомы (таламус, скорлупа, бледный шар, хвостатое ядро, внутренняя капсула, глубокое белое вещество, изолированное внутрижелудочковое кровоизлияние, мост)
Наличие признаков спорадической церебральной микроангиопатии на МРТ: глубинное расположение лакун, расширенных периваскулярных пространств и церебральных микрокровоизлияний
Отсутствие альтернативных причин внутримозгового кровоизлияния
Возможное
Наличие артериальной гипертензии в анамнезе и/или по данным объективного обследования
Артериальное давление при поступлении в стационар и/или при развитии симптомов >140 мм рт.ст.
Глубинная локализация гематомы (таламус, скорлупа, бледный шар, хвостатое ядро, внутренняя капсула, глубокое белое вещество, изолированное внутрижелудочковое кровоизлияние, мост)
Наличие признаков спорадической церебральной микроангиопатии на МРТ: глубинное расположение лакун, расширенных периваскулярных пространств и церебральных микрокровоизлияний
Наличие альтернативных причин внутримозгового кровоизлияния

ЦАА-ассоциированное ВМК. Спорадическая ЦАА представляет собой частый вариант возраст-ассоциированной микроангиопатии, вызванной прогрессирующим отложением β -амилоида

в стенке артерий среднего и малого калибра, артериолах и капиллярах в коре головного мозга и мягкой мозговой оболочке¹. Помимо спорадической, существует несколько редких наследственных форм заболевания, в частности наследственное внутричерепное кровоизлияние с амилоидозом — голландский вариант (Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type — HWA-D) — аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся агрессивным течением с развитием ВМК и деменции².

ЦАА выступает основной причиной долевых ВМК, а также имеет ключевое значение в развитии сосудистых когнитивных нарушений³. Специфическими клиническими проявлениями ЦАА служат транзиторные фокальные неврологические эпизоды, наблюдаемые у 14% больных, и ЦАА-ассоциированное воспаление — агрессивный фенотип заболевания, связанный с аутоиммунным ответом на сосудистый β -амилоид⁴.

Несмотря на то что «золотым стандартом» в верификации заболевания служат гистологические исследования аутопсийного и биопсийного материала, ЦАА ассоциирована с геморрагическими МРТ-биомаркерами, — долевыми ВМК и ЦМК, а также КПС⁵.

Внедрение первых диагностических критериев ЦАА (Бостонские критерии) в 1996 г. послужило основой для бурного развития исследований в области клинических проявлений заболевания, его фенотипической гетерогенности и патогенетических

¹ Charidimou A., Gang Q and Werring D.J. Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2012. Vol. 83. P. 124–137.

² Wermer M.J.H., Greenberg S.M. The growing clinical spectrum of cerebral amyloid angiopathy // Curr. Opin. Neurol. 2018. Vol. 31, N. 1. P. 28–35.

³ Charidimou A., Boulouis G., Gurol M.E. et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy // Brain 2017. Vol. 140. P. 1829–1850.

⁴ Кулеш А.А., Горст Н.Х., Кузина Е.В. и др. Амилоидный ангиит и прогрессирующий корковый поверхностный сидероз как агрессивные фенотипы церебральной амилоидной ангиопатии: принципы рационального ведения пациентов // Российский неврологический журнал. 2019. Т. 24, № 6. С. 29–38.

Charidimou A., Boulouis G., Gurol M.E. et al. Emerging concepts in sporadic cerebral amyloid angiopathy // Brain. 2017. Vol. 140. P. 1829–1850.

⁵ Greenberg S.M., Al-Shahi Salman R., Biessels G.J. et al. Outcome markers for clinical trials in cerebral amyloid angiopathy // Lancet Neurol. 2014. Vol. 13. P. 419–428.

лечебных стратегий¹. Вероятная ЦАА устанавливается у пациентов 55 лет и старше со множественными строго долевыми кровоизлияниями (ВМК или ЦМК), если отсутствуют другие причины. Чувствительность и специфичность оригинальных Бостонских критериев в госпитальных когортах составляет 58–77/88–100% при ВМК и 42/91% – при отсутствии ВМК². Модифицированные Бостонские критерии дополнительно включают оценку наличия КПС и отличаются более высокой чувствительностью при сопоставимой специфичности³ (табл. 2.2).

Таблица 2.2. Модифицированные Бостонские критерии (2018)

Определенная ЦАА
<p>Полное посмертное исследование, демонстрирующее:</p> <ul style="list-style-type: none"> – долевыми, корковыми или корково-подкорковыми кровоизлияниями; – тяжелую ЦАА с васкулопатией; – отсутствие других диагностических очагов
Вероятная ЦАА с поддерживающей патологией
<p>Клинические данные и патологическая ткань (эвакуированная гематома или корковая биопсия), демонстрирующие:</p> <ul style="list-style-type: none"> – долевыми, корковыми или корково-подкорковыми кровоизлияниями (включая ВМК, ЦМК и КПС); – некоторую степень ЦАА в образцах; – отсутствие других диагностических очагов

¹ Greenberg S.M., Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: evolution of the Boston criteria // *Stroke* 2018. Vol. 49. P. 491–497.

² Knudsen K.A., Rosand J., Karluk D. et al. Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria // *Neurology*. 2001. Vol. 56. P. 537–539. Linn J., Halpin A., Demaerel P. et al. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy // *Neurology*. 2010. Vol. 74. P. 1346–1350.

Charidimou A., Jaunmuktane Z., Baron J.C. et al. White matter perivascular spaces: an MRI marker in pathology-proven cerebral amyloid angiopathy? // *Neurology*. 2014. Vol. 82. P. 57–62.

Martinez-Ramirez S., Romero J.R., Shoamanesh A. et al. Diagnostic value of lobar microbleeds in individuals without intracerebral hemorrhage // *Alzheimers Dement*. 2015. Vol. 11. P. 1480–1488.

³ Greenberg S.M., Charidimou A. Diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: evolution of the Boston criteria // *Stroke* 2018. Vol. 49. P. 491–497.

Вероятная ЦАА

Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие:

- множественные кровоизлияния (ВМК, ЦМК), ограниченные долями мозга, корковыми или корково-подкорковыми зонами (допускаются мозжечковые кровоизлияния) или единичные долевыми, корковыми или корково-подкорковыми кровоизлияниями и КПС (фокальный или диссеминированный);
- возраст ≥ 55 лет;
- отсутствие других причин кровоизлияний*

Возможная ЦАА

Клинические данные и МРТ или КТ, демонстрирующие:

- единичные долевыми, корковыми, корково-подкорковыми ВМК, ЦМК или КПС (фокальный или диссеминированный);
- возраст ≥ 55 лет;
- отсутствие других причин кровоизлияний*

* Черепно-мозговая травма, геморрагическая трансформация ишемического инсульта, артериовенозная мальформация, опухоль, прием варфарина при международном нормализованном отношении $> 3,0$, васкулит.

При отсутствии данных МРТ, но наличии возможности оценки генотипа ApoE, используются Эдинбургские критерии (рис. 2.1)¹.

Предикторы Вероятность наличия умеренной или выраженной ЦАА

	Низкая	Средняя		Высокая	
РАР	-	+	-	+	+
ApoE e4	-	-	+	-	+
Гематома/кровоизлияния	-	-	-	+	+

Пример КТ

Рис. 2.1. Эдинбургские критерии церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) (по Salman R., Rodrigues M., 2018)

¹ Rodrigues M.A., Samarasekera N., Lerpiniere C. et al. The Edinburgh C.T. and genetic diagnostic criteria for lobar intracerebral haemorrhage associated with cerebral amyloid angiopathy: model development and diagnostic test accuracy study // *Lancet Neurol*. 2018. Vol. 17, N. 3. P. 232–240.

В последние годы значительно расширился спектр геморрагических и негеморрагических клинических и МРТ-маркеров церебральной микроангиопатии, кроме того, меняются представления о роли уже хорошо известных феноменов¹.

А. Charidimou и соавт. (2019) предлагают классифицировать МРТ-маркеры ЦАА на геморрагические, к которым относятся ВМК, ЦМК и КПС, а также негеморрагические, включающие ГВБ, пятна ГВБ и МРТ-видимые ПВП в полуовальном центре². ВМК были подробно обсуждены в главе 1, здесь же следует остановиться на других геморрагических биомаркерах.

Церебральные микрокровоизлияния. ЦМК представляет собой МРТ-феномен, отражающий периваскулярные фокусы отложения гемосидерина³.

Патоморфология и патогенез. Гистологические корреляты ЦМК недостаточно изучены, и в последнее время экспертами актуализируется вопрос о гетерогенности ЦМК с точки зрения патогенеза и последующего риска, что требует углубленного изучения клеточных и молекулярных механизмов их формирования⁴. В классических работах F. Fazekas и S. Tatsumi, выполненных на небольшом количестве материала, продемонстрировано, что ЦМК, идентифицированным с помощью T2*, соответствуют кластеры нагруженных гемосидерином макрофагов⁵. Гисто-

¹ Charidimou A., Frosch M.P., Al-Shahi Salman R. et al. Advancing diagnostic criteria for sporadic cerebral amyloid angiopathy: study protocol for a multicenter MRI-pathology validation of Boston criteria v2.0 // *Int. J. Stroke*. 2019. Vol. 14, N. 9. P. 956–971.

² Там же.

³ Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C. et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation // *Lancet Neurol*. 2009. Vol. 8. P. 165–174.

Pétrault M., Casolla B., Ouk T. et al. Cerebral microbleeds: beyond the microscope // *Int. J. Stroke*. 2019. Vol. 14, N. 5. P. 468–475.

⁴ Pétrault M., Casolla B., Ouk T. et al. Cerebral microbleeds: beyond the microscope // *Int. J. Stroke*. 2019. Vol. 14, N. 5. P. 468–475.

⁵ Fazekas F., Kleinert R., Roob G. et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds // *AJNR Am. J. Neuroradiol*. 1999. Vol. 20. P. 637–642.

Tatsumi S., Shinohara M., Yamamoto T. Direct comparison of histology of microbleeds with postmortem MR images: a case report // *Cerebrovasc. Dis*. 2008. Vol. 26. P. 142–146.

патологическое исследование van Veluw S. и соавт. свидетельствует, что при тяжелой ЦАА ЦМК локализуются в областях с пониженным уровнем сосудистого амилоида, тогда как по данным позитронно-эмиссионной томографии ЦМК обнаруживаются преимущественно в зонах повышенного отложения амилоида. Это подвергает сомнению гипотезу о том, что именно отложение амилоида в гладкомышечных клетках способствует разрыву сосуда¹. Согласно результатам исследования J. Graff-Radford и соавт. (2019) ($n=1123$), встречаемость ЦМК увеличивается с возрастом (11% в 60–69 лет, 22% в 70–79 лет и 39% в 80 лет и старше), а отложение β -амилоида по данным позитронно-эмиссионной томографии ассоциировано с долевыми, но не глубинными ЦМК².

Все больше данных накапливается в пользу того, что даже в рамках схожего МРТ-паттерна ЦМК могут иметь разную гистопатологическую основу. Так, некоторые ЦМК отражают недавнее кровоизлияние и фибриноидный некроз без паренхиматозного повреждения, тогда как наличие железопозитивных сидерофагов указывает на старое кровоизлияние с ишемическим поражением, то есть часть ЦМК являются геморрагической трансформацией церебральных микроинфарктов³.

¹ Dierksen G.A., Skehan M.E., Khan M.A. et al. Spatial relation between microbleeds and amyloid deposits in amyloid angiopathy // *Ann. Neurol*. 2010. Vol. 68. P. 545–548.

van Veluw S.J., Kuijff H.J., Charidimou A. et al. Reduced vascular amyloid burden at microhemorrhage sites in cerebral amyloid angiopathy // *Acta Neuropathol*. 2017. Vol. 133. P. 409–415.

² Graff-Radford J., Botha H., Rabinstein A.A. et al. Cerebral microbleeds: prevalence and relationship to amyloid burden // *Neurology*. 2019. Vol. 92, N. 3. P. e253–e262.

³ van Veluw S.J., Biessels G.J., Klijn C.J.M., Rozemuller A.J.M. Heterogeneous histopathology of cortical microbleeds in cerebral amyloid angiopathy // *Neurology*. 2016. Vol. 86. P. 867–871.

Boulouis G., Charidimou A., van Veluw S., Greenberg S.M. Imaging the acute formation of a cortical microbleed in cerebral amyloid angiopathy // *JAMA Neurol*. 2017. Vol. 74. P. 120–121.

Ito A.O., Shindo A., Ii Y. et al. Small Cortical Infarcts Transformed to Lobar Cerebral Microbleeds: A Case Series // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis*. 2019. Vol. 28, N. 4. P. e30–e32.

Глава 4

Геморрагический инсульт как осложнение антитромботической терапии

ПРИЕМ МЕДИКАМЕНТОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПОВЫШЕНИЕМ РИСКА ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ, В ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В 2018 г. представлены результаты крупных проспективных исследований по назначению ацетилсалициловой кислоты (АСК) в первичной профилактике ССЗ — ARRIVE¹, ASCEND² и ASPREE³, в которые включались пациенты с высоким расчетным риском сердечно-сосудистых осложнений и СД, преимущественно пожилые больные. Ключевым итогом этих исследований стало отсутствие значимой клинической выгоды от назначения АСК. Отмечено положительное влияние АСК на комбинированную конечную точку по ишемическим событиям на фоне роста количества больших кровотечений, а также некоторый положительный эффект АСК

¹ Gaziano J.M., Brotons C., Coppolecchia R. et al.; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // *Lancet*. 2018. Vol. 392, N. 10 152. P. 1036–1046.

² Bowman L., Mafham M., Wallendszus K. et al.; ASCEND Study Collaborative Group. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379, N. 16. P. 1529–1539.

³ McNeil J.J., Wolfe R., Woods R.L. et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly // *N. Engl. J. Med.* 2018. Vol. 379, N. 16. P. 1509–1518.

в отношении течения онкопатологии, который был продемонстрирован и в более раннем исследовании¹.

Публикация результатов перечисленных исследований получила основанием для нового метаанализа, в который включены 164 225 пациентов из 13 проспективных плацебо-контролируемых исследований². Использование АСК снижало частоту сердечно-сосудистых осложнений на 11%, увеличивая риск серьезных кровотечений на 43%, преимущественно за счет роста числа кровотечений из желудочно-кишечного тракта. Количество пациентов, которых нужно было пролечить для профилактики раннего ишемического события, составило 265, для развития кровотечений — 210. При субанализе трех групп пациентов: низкого и высокого сердечно-сосудистого риска, а также лиц с сахарным диабетом — достоверное повышение риска ВМК в 1,41 раза установлено в первой группе при недостоверной неблагоприятной тенденции в остальных. При этом действие АСК в отношении риска развития онкологических заболеваний и смертности было нейтральным. Другие метаанализы подтвердили имеющиеся данные как в группе высокого сердечно-сосудистого риска³, так и у пациентов с СД⁴. Именно поэтому в настоящее время пациентам без сердечно-сосудистых событий назначение АСК

¹ Rothwell P.M., Fowkes F.G.R., Belch J.F.F. et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials // *Lancet*. 2011. Vol. 377, N. 9759. P. 31–41. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62110-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62110-1)

² Zheng S.L., Roddick A.J. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-Analysis // *JAMA*. 2019. Vol. 321, N. 3. P. 277–287. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.20578> URL: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2721178>

³ Abdelaziz H.K., Saad M., Pothineni N.V.K. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events // *J. Am. Coll. Cardiol* 2019. Vol. 73. P. 2915–2929.

Mahmoud A.N., Gad M.M., Elgendy A.Y. et al. Efficacy and safety of aspirin for primary prevention of cardiovascular events: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials // *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40. P. 607–617.

⁴ Khan S.U., Ul Abideen Asad Z., Khan M.U. et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular outcomes in diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Prev. Cardiol.* 2020. Vol. 27, N 19. P. 2034–2041. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487319825510>

не рекомендовано¹. Хочется надеяться, что строгое следование рекомендациям применительно к популяции без ССЗ позволит снизить частоту геморрагических осложнений, в том числе ВМК

ТРОМБОЛИТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ ПРИ ОСТРОМ КОРОНАРНОМ СИНДРОМЕ С ПОДЪЕМОМ СЕГМЕНТА ST И РИСК ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ

Назначение антитромботических препаратов у лиц с ССЗ следует рассматривать как фактор риска ВМК. В настоящее время режимы антитромботической терапии весьма разнообразны и направлены на лечение как острых, так и хронических состояний. Применительно к острому периоду сердечно-сосудистого события рассматривается назначение тромболитических препаратов, нефракционированного (НФГ) или низкомолекулярных гепаринов (НМГ), фондапаринукса натрия, ингибиторов IIb/IIIa-рецепторов, бивалирудина, нередко в комбинации с антитромбоцитарным агентом. Длительное лечение включает монотерапию антиагрегантом или антикоагулянтом, двойную антитромбоцитарную терапию (ДАТТ), двойную (антиагрегант и антикоагулянт) или тройную антитромботическую терапию (ДАТТ и антикоагулянт) в зависимости от поставленного диагноза, соотношения риска ишемических и геморрагических событий.

Применение тромболитической терапии (ТЛТ) в настоящее время входит в схемы лечения пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, тромбоемболией легочной артерии, ишемическим инсультом, а также иногда проводится при геморрагическом инсульте для лизирования сформировавшейся гематомы. Изолированная ТЛТ или ТЛТ в рамках фармакоинвазивной стратегии сохраняет свою актуальность в лечении ИМ с подъемом сегмента

¹ Клинические рекомендации Министерства здравоохранения РФ «Артериальная гипертензия у взрослых». 2020.

Piepoli M.F., Abreu A., Albus C. et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: a position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology // Eur. J. Prev. Cardiol. 2020. Vol. 27, N 2. P. 181–205. DOI: <https://doi.org/10.1177/2047487319893035>

ST в условиях невозможности выполнения чрескожного коронарного вмешательства в течение первых 120 мин от момента первого медицинского контакта¹.

ВМК — грозное и часто фатальное осложнение ТЛТ у пациента с ИМ с подъемом сегмента ST. Его развитие усугубляется необходимостью комбинации тромболитика с другими препаратами (антиагрегантами, НФГ, НМГ). По данным клинических исследований, традиционно приемлемой считается частота ВМК <1%, неприемлемой — >1,5%². Именно этот показатель имеет определяющее значение в принятии решения о допуске препарата к широкому применению. Так, эффективный тромболитик ланотеплаза[®] был запрещен к применению из-за частоты ВМК 1,15 против 0,67 в группе алтеплазы³. Сравнительная характеристика тромболитиков по частоте развития ВМК суммирована в табл. 4.1.

Частота ВМК в поздних клинических исследованиях тромболитических агентов несколько выше, что может быть объяснено увеличением доли пожилых пациентов и женщин. Независимыми факторами риска кровотечения являются пожилой возраст (>65 лет), женский пол, масса тела (<70 кг), АГ в анамнезе и неконтролируемое АД на момент обращения за медицинской помощью⁴. Повышение фибриноспецифичности и однократный болюс при назначении тенектеплазы обусловили снижение риска ВМК при сочетании трех факторов: женский пол, возраст старше 75 и масса тела менее 67 кг. Риск ВМК при использовании тенектеплазы в сравнении с альтеплазой

¹ Ibanez B., James S., Agewall S. et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2018. Vol. 39, N 2. P. 119–177. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx393>

² The TIMI Study Group. Comparison of invasive and conservative strategies after treatment with intravenous tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction: results of the thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) phase II trial // N. Engl. J. Med. 1989. Vol. 320. P. 618–627.

³ Ferguson J.J. Highlights of the 48th Scientific Sessions of the American College of Cardiology // Circulation. 1999. Vol. 100. P. 570–575.

⁴ Семенцов Д.П. Тромболитическая терапия инфаркта миокарда // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. Vol. 5. P. 73–78.

Таблица 4.1. Частота внутримозгового кровоизлияния в клинических исследованиях по тромболитической терапии при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST

Показатель	GUSTO-1	GUSTO-IIb	COBALT	GUSTO-III	ASSENT-2
Количество пациентов	41 021	3473	7169	15 059	16 941
Средний возраст, годы	62	62,5	62,4	63,0	61,0
>75 лет, %	10,5	11,8	13,0	13,6	12,3
Женщины, %	25,2	22,4	23,4	27,4	23,1
Частота ВМК при терапии стрептокиназой, %	0,51	0,37	—	—	—
Частота ВМК при терапии алтеплазой, %	0,7	0,72	Болус 1,12. Инфузия 0,81	0,87	0,91
Частота ВМК при терапии ретеплазой ² , %	—	—	—	0,91	—
Частота ВМК при терапии тенектеплазой, %	—	—	—	—	0,94

(3/264, 1,14% против 8/265, 3,02%)². При этом результаты более позднего исследования STREAM определили возможность применения более безопасного режима половинной дозы тенектеплазы у пациентов в возрасте 75 лет и старше для минимизации риска развития ВМК³.

¹ Дополнено из: Семенцов Д.П. Тромболитическая терапия инфаркта миокарда // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2007. № 5. С. 73–78.

² Van de Werf F., Barron H.V., Armstrong P.W. et al.; ASSENT-2 Investigators. Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrinolytic agents. A comparison of TNK-tPA and rt-PA // Eur. Heart J. 2001. Vol. 22. P. 2253–2261 DOI: <https://doi.org/10.1053/euhj.2001.2686>

³ Armstrong P.W., Gershlick A.H., Goldstein P. et al.; STREAM Investigative Team. Fibrinolysis or primary PCI in ST-segment elevation myocardial infarction // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 368, N. 15. P. 1379–1387.

На основе опыта работы нашего регионального сосудистого центра у 160 госпитализированных пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, которым догоспитально выполнена ТЛТ алтеплазой (33%) или тенектеплазой (47%), проведен анализ безопасности ТЛТ. Риск геморрагических событий (шкала CRUSADE) в группах был сопоставимым, равнялся в группе альтеплазы 5,7% (Q1–Q3: 4,7–9,2), в группе тенектеплазы – 5,9% (Q1–Q3: 4,7–9,2). При этом зафиксировано одно большое геморрагическое осложнение в виде фатального ВМК на фоне догоспитальной ТЛТ тенектеплазой (1,3%, 1/75) против 0,0% (0/85) в группе алтеплазы, что соответствовало 0,6% (1/160) в общей группе. Более высокий процент ВМК в группе тенектеплазы обусловлен эффектом малых чисел – небольшим объемом выборки пациентов, но демонстрирует драматический характер осложнений у пациентов данной группы.

С другой стороны, при сопоставимых долях развития ВМК на фоне лечения тенектеплазой и алтеплазой в исследовании ASSENT-2 (табл. 4.1) более низкая частота ВМК в общей группе, равная 0,6% в предоставляемых нами данных, обусловлена более жестким отбором пациентов работниками скорой помощи. Так, по нашим данным, пациенты с ИМ с подъемом сегмента ST, которым выполнялся тромболитизис, преимущественно были мужского пола, более молодого, трудоспособного возраста (75,4%), с неотяжеленным кардиологическим и соматическим анамнезом, что ассоциировалось с низким риском TIMI. В рассматриваемой выборке пациентов фатальное ВМК развилось при наличии только некоторых факторов геморрагического риска, таких как женский пол и наличие АГ в анамнезе и на момент поступления в стационар. При этом возраст пациентки был 61 год, она имела ожирение III степени (масса тела 87 кг, индекс массы тела 37,2 кг/м²). Однако за рамками приведенного анализа мы имеем фатальный случай развития ВМК у молодого пациента без видимых факторов риска геморрагических осложнений, в том числе ВМК.

¹ Лапин О.М. Сравнительный анализ режимов реперфузионной терапии в лечении больших инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST в условиях реальной клинической практики // Пермский медицинский журнал. 2015. Т. 32, № 5. С. 37–43.

Пациент Г. 44 лет доставлен экстренно в региональный сосудистый центр ГАУЗ ПК «ГКБ № 4». Из анамнеза известно, что ранее стенокардии не отмечал, сохранял удовлетворительную толерантность к физической нагрузке. Накануне поступления при бытовой физической нагрузке развился приступ интенсивных давящих болей за грудиной с иррадиацией в левую руку, под лопатку, сопровождавшийся холодным гипергидрозом, чувством нехватки воздуха, длительностью >120 мин. Вызванной бригадой городской станции скорой медицинской помощи проведено лечение, выполнены ТЛТ теноктеплазой. Через первичное сосудистое отделение в течение 7 ч с момента развития клинической картины заболевания больной доставлен в региональный сосудистый центр. У пациента имелись факторы риска, такие как длительный анамнез активного курения, АГ с подъемами до 180 мм рт.ст. при комфортном 130–140 мм рт.ст. и ожирение. Поставлен диагноз «ИБС. Задний инфаркт миокарда с вовлечением правого желудочка с подъемом сегмента ST (Q-T) ИМ. Догоспитальный тромболизис (тенектеплаза). Осложнения: Острая правожелудочковая недостаточность I степени. Острая правожелудочковая недостаточность I степени». Сопутствующий диагноз «артериальная гипертензия III стадии, III степени, риск 4. Хроническая сердечная недостаточность I стадии (I ФК). Ожирение II степени (индекс массы тела — 36,2 кг/м²)».

При поступлении в стационар показатели коагулограммы отражали состояние гиперкоагуляции в виде тромбинемии (растворимые фибрин-мономерные комплексы 21 г/л) и укорочения времени аденозиндифосфат индуцированной агрегации тромбоцитов до 8 с при норме 12–18. Значения фибриногена (3,3 г/л), протромбинового времени (12,8 с) при МНО 1,02, активированном парциальном тромбопластиновом времени 40,6 с (норма 24–40) соответствовали критериям лабораторной нормы.

По данным электрокардиографии динамика снижения сегмента ST не достигла 50% исходной элевации, неинвазивный критерий оценки эффективности ТЛТ (отсутствие болевого синдрома), как оказалось, не отражал состояние кровотока в инфарктзависимой артерии. По данным коронароангиографии выявлены сужения среднего сегмента передней межжелудочковой артерии до 67–86–78%, ветви тупого края — до 51%, правая коронарная

артерия была окклюзирована на уровне среднего сегмента. После внутривенной дозы клопидогрела 600 мг, приема 250 мг АСК при антитромботической поддержке НФГ в штатном режиме проведено транслюминальное чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) — транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование правой коронарной артерии в среднем сегменте (DES, Resolute 3,0×34 мм), транслюминальная баллонная ангиопластика и стентирование передней межжелудочковой артерии в среднем сегменте (DES, Biomime 3,0×40 мм).

Через 1 ч после возвращения из рентгенооперационной развилось ухудшение состояния, угнетение сознания, возник выраженный центральный левосторонний гемипарез с синдромом игнорирования. На консультацию вызван невролог, по результатам КТ головного мозга (рис. 4.1) верифицировано ВМК с прорывом крови в желудочковую систему, генез которого расценен как гипокоегуляторный.

Тяжесть состояния потребовала перевода на искусственную вентиляцию легких. Пациент осмотрен нейрохирургом, показаний

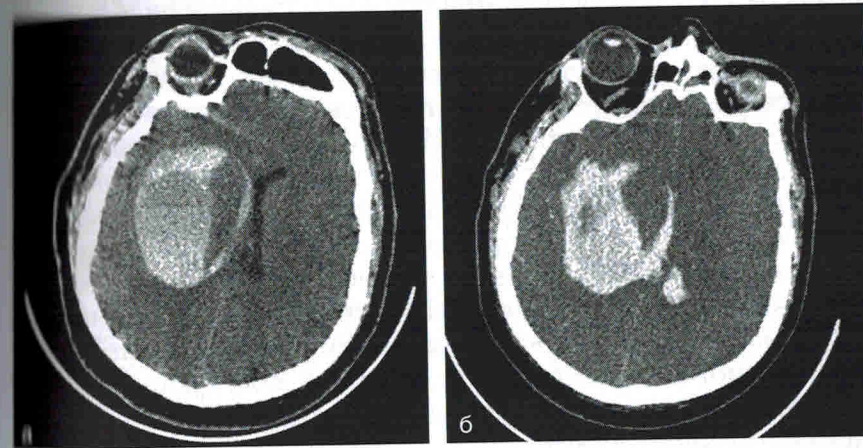


Рис. 4.1. Компьютерная томография головного мозга пациента Г. при развитии неврологического дефицита (а) и через 1 нед (б) демонстрирует эволюцию крупной подкорковой гетерогенной (виден уровень крови) гипокоегуляторной гематомы с развитием тотального отека обоих полушарий головного мозга и дислокационного синдрома