

# Прогрессирующий ишемический инсульт: проблема выбора антитромботической терапии

Е.А. Широков<sup>1</sup>, Н.В. Ломакин<sup>2</sup>, Л.И. Бурячковская<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал), Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

<sup>3</sup>Институт экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» МЗ РФ, Москва, Россия

*Прогрессирующий ишемический инсульт — клинический вариант неблагоприятного течения острого нарушения мозгового кровообращения, который обнаруживается примерно в 20% случаев в остром периоде заболевания. Стратегия и тактика ведения больных с явным ухудшением в остром периоде инсульта окончательно не определены. В литературных источниках обсуждаются разные направления антитромботической терапии, среди которых применение антитромбоцитарных препаратов считается наиболее перспективным.*

*Авторы статьи анализируют все направления антитромботической терапии при прогрессирующем ишемическом инсульте и детально рассматривают единственный известный случай позднего тромболитика, который был выполнен в 1968 г.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт; прогрессирующий стволовой ишемический инсульт; острый период ишемического инсульта; антитромботическая терапия; тромбоз; тромболитис; активаторы плазминогена; фибринолизин; антикоагулянты; антиагреганты.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Адрес для корреспонденции:** 107392, Москва, ул. Малая Черкизовская, д. 7. ФГБВОУ ВМА им. С.М. Кирова (Московский филиал). E-mail: evg-747747@yandex.ru. Широков Е.А.

**Для цитирования:** Широков Е.А., Ломакин Н.В., Бурячковская Л.И. Прогрессирующий ишемический инсульт: проблема выбора антитромботической терапии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2020; 14(2): 36–42.

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.5

Поступила 07.02.2020 / Принята в печать 30.04.2020

## Progressive ischaemic stroke: the difficulty in choosing antithrombotic therapy

Evgenii A. Shirokov<sup>1</sup>, Nikita V. Lomakin<sup>2</sup>, Luydmila I. Buryachkovskaya<sup>3</sup>

<sup>1</sup>S.M. Kirov Military Medical Academy (Moscow branch), Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Central Clinical Hospital, Presidential Affairs Department, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>National Medical Cardiology Center, Moscow, Russia

*Progressive ischaemic stroke is a clinical form of unfavourable progression of an acute cerebrovascular accident, found in around 20% of cases during the acute period. The strategy and approach to managing patients with an apparent deterioration during the acute period of stroke have not been fully established. Various types of antithrombotic therapy are discussed in the literature, with the use of antiplatelet drugs considered the most promising.*

*The authors analyse all types of antithrombotic therapy for progressive ischaemic stroke and examine in detail the only known case of late thrombolysis, which was performed in 1968.*

**Keywords:** ischaemic stroke; progressive ischaemic brainstem stroke; acute period of ischaemic stroke; antithrombotic therapy; thrombosis; thrombolysis; plasminogen activators; fibrinolysin; anticoagulants; antiplatelet drugs.

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: bakulin@neurology.ru. Bakulin I.S.

**For citation:** Shirokov E.A., Lomakin N.V., Buryachkovskaya L.I. [Progressive ischaemic stroke: the difficulty in choosing antithrombotic therapy]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2020; 14(3): 36–42. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2020.3.5

Received 07.02.2020 / Accepted 30.04.2020

## Введение

Ишемический инсульт (ИИ) в большинстве случаев вызван тромбозом (тромбоэмболией) экстра- или интракраниальных артерий, что обосновывает и объясняет высокую эффективность антитромботической стратегии в остром периоде заболевания [1–4]. Внутривенная тромболитическая терапия (ТЛТ) тканевыми активаторами плазминогена (tPA) в настоящее время признана наиболее эффективным методом лечения ИИ независимо от его патогенетического подтипа [5–7]. В случае удачного тромболитического лечения выражено улучшение состояния больного с явным регрессом очаговых неврологических симптомов свидетельствует о реканализации поврежденной артерии, восстановлении локального кровообращения и подтверждает правильность избранной лечебной стратегии. Однако улучшение не всегда следует за ТЛТ. Кроме того, для ТЛТ существуют ограничения, которые приводят к тому, что этот метод лечения доступен менее чем 10% больных с ИИ. Узкое терапевтическое окно (3,0–4,5 ч от появления первых симптомов инсульта) служит главным препятствием для ТЛТ у больных с нарастающей неврологической симптоматикой. Прогрессирующее развитие ИИ в остром периоде встречается у 20–30% больных независимо от того, получали ли они ТЛТ [8–10]. Действующие рекомендации возлагают надежды на благополучный исход ИИ при однократном введении tPA в первые часы заболевания и не предлагают врачу никаких других вариантов [5, 11, 12].

Отрицательная динамика неврологических симптомов, если она отмечается несмотря на рекомендованное лечение, ставит врача перед выбором: наблюдать за развитием событий или активизировать лечение за пределами клинических рекомендаций. Но если в остром периоде инсульта активизировать антитромботическую терапию off-label, то как это сделать? Поздний тромболитизм? Двойная антитромбоцитарная терапия (АТТ)? Антикоагулянты? Мы проанализировали данные литературы о результатах применения различных антитромботических стратегий при введении больных с прогрессирующим ИИ в историческом и современном аспектах.

## Прогрессирующий ишемический инсульт: дефиниции и принципы диагностики

Прогрессирующий ИИ (пИИ) — неблагоприятный вариант острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), который характеризуется углублением неврологической симптоматики в ближайшие дни после появления первых симптомов заболевания. Ухудшение наступает обычно на 2–5-й день заболевания и проявляется прогрессированием как общемозговых, так и очаговых симптомов. В этом случае повторная оценка неврологического статуса с интервалом в 3 дня по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale) или шкале SSS (Scandinavian Stroke Scale) демонстрирует отрицательную динамику не менее чем на 2–3 балла [10, 13]. Необходимо отметить, что некоторое ухудшение состояния больных в первые дни заболевания, связанное с формированием очага повреждения, нестабильностью гемодинамики и отеком мозга, характерно для острого периода инсульта. Р. Birschel с соавт. (2004) в рамках обсуждения проблемы терминологии выделяют понятие «значительное неврологическое ухудшение» и «ранний эпизод ухудшения», для которых характерна отрицательная динамика неврологического статуса,

SSS / NIHSS

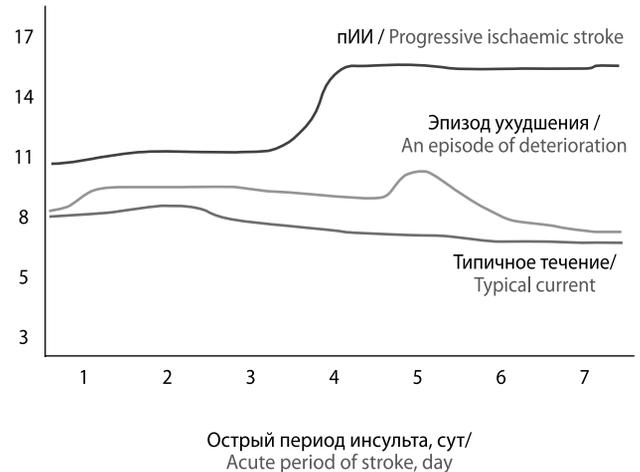


Рис. 1. Прогрессирующий инсульт: динамика неврологических симптомов

Fig. 1. Progressive stroke: changes in neurological symptoms

не достигающая по глубине и продолжительности картины пИИ. Авторы включают в понятие пИИ все ОНМК, включая первичные геморрагические инсульты, геморрагическую трансформацию ишемического очага и смерть в остром периоде. По нашему мнению, понятия «раннее неврологическое ухудшение» и «ранний эпизод ухудшения» отражают картину типичного развития инсульта с обширным очагом повреждения, а смерть в остром периоде — результат поврежденный мозга, не совместимых с жизнью. В этих случаях вопрос выбора методов лечения теряет актуальность и не нуждается в обсуждении. Мы полагаем, что геморрагические формы ОНМК не следует считать пИИ в связи с особенностями патогенеза и типичной картиной нарастания общемозговых и очаговых симптомов в остром периоде заболевания.

Предположение о пИИ возникает в случаях, когда у больного с ОНМК в остром периоде заболевания обнаруживаются признаки значительного ухудшения (не менее 2–3 баллов по NIHSS или SSS) по сравнению с состоянием неврологического статуса при поступлении (рис. 1). Принципиально важно, что пИИ развивается в пределах того же сосудистого бассейна. К тому же ухудшение представляется не эпизодом, а развитием в течение острого периода ИИ. В этом случае для уточнения локализации и объема повреждений, исключения признаков внутримозгового кровоизлияния необходима повторная визуализация мозга (магнитно-резонансная и компьютерная томография). Больным проводится церебральная ангиография, включающая исследование экстра- и интракраниальных артерий для оценки состояния коллатерального кровообращения. Будет полезной эхокардиография и оценка показателей центральной гемодинамики. Лабораторные тесты должны содержать сведения о состоянии гемостаза.

## Патогенез прогрессирующего ишемического инсульта и особенности клинической картины

Существует несколько предположений о причинах и механизмах пИИ [9, 10, 13–15]. Причины нарастания неврологической симптоматики могут быть связаны с отеком мозга, нарушением коллатерального кровообра-

шения, расслоением сосудистой стенки, увеличением размеров тромбов или повторным тромбозом с вовлечением в патологический процесс смежных территорий, отложенной гибелью нейронов [8, 13, 15]. Авторы указывают на случаи реокклюзии артерий после успешного тромболизиса и частое обнаружение зоны гипоперфузии в области ишемического очага по данным магнитно-резонансной томографии. Т. Nakase с соавт. (2014) наблюдали 38 больных со стволовым инфарктом мозга. МРТ-ангиография выполнялась в день госпитализации и на 7-й день лечения. У 10 (26,3%) пациентов было отмечено нарастание неврологической симптоматики (2 балла и более по шкале NIHSS в течение 72 ч — пИИ). Авторы не обнаружили связи между фактом прогрессирования ИИ и размерами ишемического очага, но установили, что достоверно чаще углубление неврологических симптомов обнаруживалось у больных с признаками атеросклероза основной артерии. J. Castillo и соавт. (1999) считают наиболее значимыми в патогенезе пИИ такие гемодинамические факторы, как увеличение степени стенозирования артерий, объема внутрисосудистых тромбов, недостаточность коллатерального кровообращения [15]. Р. Birschel с соавт. (2004) наблюдали 148 больных с картиной пИИ. Хотя в эту группу были включены и геморрагические инсульты, в большинстве случаев это были лакунарные инфаркты, а кардиоэмболические эпизоды из исследования исключали. Установлено, что углубление неврологической симптоматики в первые 3 дня заболевания служит предиктором неблагоприятного исхода.

Характерным признаком пИИ авторы считают углубление не одного, а нескольких неврологических симптомов. Выделяют пять ключевых симптомов, характерных для пИИ:

- парез руки;
- парез ноги;
- глазодвигательные нарушения;
- уровень сознания;
- речевые расстройства.

Эти ключевые признаки пИИ объединены в шкалу Standardised Nursing Observations for Stroke (SNOBS), что позволяет по клиническим признакам установить факт неблагоприятного развития ОНМК в остром периоде [10].

Несмотря на развитие медицинских диагностических технологий, дифференциальная диагностика между пИИ и повторным ОНМК, вероятность которого в ближайшие дни после ИИ достаточно велика, остается трудной клинической задачей [10, 14]. С нашей точки зрения, все случаи клинически значимого углубления неврологической симптоматики в пределах пораженного сосудистого бассейна в острейшем периоде (2–5 дней) целесообразно относить к пИИ. Внезапное появление новых очаговых и общемозговых неврологических симптомов, свидетельствующих о развитии повреждения в другом сосудистом бассейне, может рассматриваться как повторное ОНМК. Существенную помощь в дифференциальной диагностике могут оказать результаты визуализации мозга с применением перфузионных методов исследования [6].

Таким образом, для диагностики пИИ существуют клинические критерии и эффективные методы исследования мозга, которые позволяют судить о деталях развивающегося патологического процесса. Трудности возникают на следующем этапе: как лечить больного?

## Клинический случай и обсуждение проблемы выбора лечебной стратегии

Больной Ж.Г.К., 71 год, госпитализирован в неврологическое отделение Центральной клинической больницы 17.01.1968 г. с жалобами на головокружение, нарушения равновесия, боль в левой половине лица, нарушения чувствительности в правой руке, затруднения глотания.

Из анамнеза: в начале января 1968 г. у больного впервые появилось кратковременное головокружение, которое повторялось несколько раз, отмечал потемнение в глазах на несколько секунд, неустойчивость при ходьбе. 16.01.1968 г. утром появились резкое головокружение, выраженная неустойчивость при ходьбе, тошнота, трижды была рвота. Инъекции кордиамина и платифиллина принесли улучшение. В ночь на 17.01.1968 г. спал хорошо, но в 5 часов утра 17.01.1968 г. вновь была рвота, появилось затруднение глотания, онемение правой половины лица и правой руки. Осмотрен невропатологом проф. Е.В. Шмидтом и принято решение о госпитализации. Около 14 часов 17.01.1968 г. сделаны инъекции сернокислой магнезии 10,0, но-шпы 2,0, димедрола 1,0 в/м и 5000 ЕД гепарина.

При поступлении в стационар состояние больного средней тяжести, сознание сохранено. Правильного телосложения, повышенного питания. Гиперемия лица, цианоз губ. В легких при перкуссии легочный звук с коробочным оттенком. Дыхание везикулярное, несколько ослабленное. В нижних отделах легких выслушиваются сухие хрипы, больше слышны в нижних отделах. На боли в области сердца не жалуются. Тоны сердца глухие, акцент II тона на аорте. Пульс 88–92 уд/мин, удовлетворительного наполнения, с редкими экстрасистолами. АД 180/100 мм рт. ст. Печень на уровне реберной дуги, безболезненная.

Неврологический статус: не доводит правое глазное яблоко до наружной спайки. Горизонтальный нистагм при взгляде в стороны. Нерезкий симптом Горнера слева. Сглажена левая носогубная складка, опущен левый угол рта. Не глотает жидкость и твердую пищу. Мягкое небо свисает, не подтягивается при фонации. Голос тихий, глухой, с носовым оттенком. Легкий левосторонний гемипарез без повышения мышечного тонуса. Сухожильные и периостальные рефлексы очень низкие без разницы сторон. Патологических рефлексов нет. Болевая гемигипестезия справа. Пальце-носовую и коленно-пяточную пробы слева выполняет с промахиванием, элементами дисметрии. Неврологическая симптоматика свидетельствует о сосудистом поражении ствола головного мозга (вариант синдрома Валленберга–Захарченко).

Диагноз при поступлении: атеросклероз сосудов головного мозга. Острое нарушение кровообращения в вертебробазиллярной системе по тромботическому типу с поражением ствола мозга. Атеросклероз аорты, венечных сосудов сердца, атеросклеротический и постинфарктный кардиосклероз. Хроническая коронарная недостаточность. Стенокардия напряжения.

С 20 по 22 января состояние больного постепенно ухудшалось, поднялась температура до 38,0°C, сохранялась артериальная гипертензия, появились клинические признаки пневмонии. Нарастала выраженность левостороннего гемипареза, атаксия, а также стволовые симптомы:

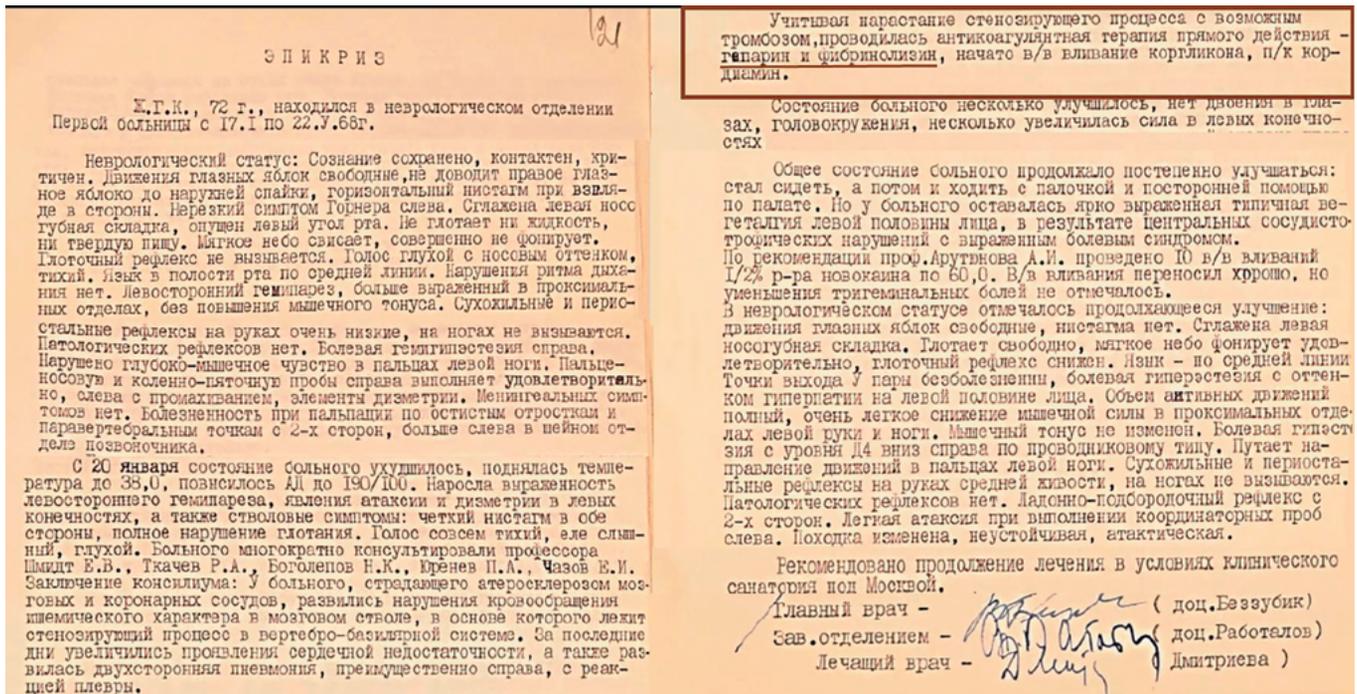


Рис. 2. Оригинальное медицинское заключение о состоянии больного (история болезни № 1415 Ж.Г.К.)

Fig. 2. Original medical report about the patient's condition (medical history No. 1415 Zh.G.K.)

четкий нистагм в обе стороны, полное нарушение глотания. Голос совсем тихий, еле слышный, глухой, икота. 22.01.1968 г. больного консультировали профессора Е.В. Шмидт, Р.А. Ткачев, Н.К. Боголепов, П.Л. Юренев, Е.И. Чазов (рис. 2). Консилиум пришел к заключению, что у больного прогрессирует стенозирующий процесс с возможным тромбозом артерий ствола мозга. Принято решение о проведении тромболитика фибринолизином (ФЛ) и нефракционированным гепарином (НГ).

В этот же день, 22.01.1968 г., медленно в течение 2 ч внутривенно капельно вводили 30 000 ЕД ФЛ и 10 000 ЕД НГ на 250 мл физиологического раствора с последующим назначением НГ по 10 000–15 000 ЕД/сут.

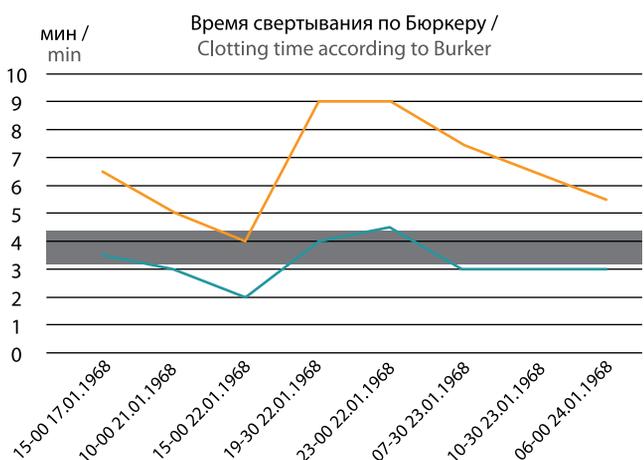


Рис. 3. Лабораторные показатели свертывания крови и ее относительной вязкости

Fig. 3. Laboratory values of blood clotting and its relative viscosity

Уже через 3–4 ч после начала такой терапии появились первые признаки улучшения состояния больного. Он начал самостоятельно отхаркивать мокроту, улучшилось глотание, что позволило к вечеру удалить зонд для приема пищи, стабилизировалось дыхание и прояснилось сознание. К утру следующего дня положительная динамика неврологического статуса у больного продолжилась. Исчезли диплопия, головокружение, несколько увеличилась сила в левых конечностях, улучшилось глотание.

Весь период лечения проводился лабораторный контроль различных параметров гемостаза, доступных на тот период времени. Утром в день критического ухудшения было отмечено резкое укорочение времени свертывания крови на

фоне увеличения ее относительной вязкости — признаки гиперкоагуляции и нарушения микроциркуляции. Уже через час после начала тромболитического лечения отмечалось заметное удлинение показателя свертывания крови.

Нормализация лабораторных параметров после начала тромболитического лечения свидетельствует об эффективности проводимого лечения, что подтверждает и изменение клинической картины: тяжесть состояния по современной шкале NIHSS после введения ФЛ с НГ уменьшилась примерно на 3 балла. Успех антитромботической стратегии был поддержан терапевтическими дозами НГ в последующие 2 дня под контролем времени свертывания крови с последующим переходом на минимальные дозы непрямых антикоагулянтов (пелентан-этил бискумацетата) по 150 мг/сут.

С начала февраля состояние больного медленно улучшалось: температура нормальная, самостоятельно глотает, увеличилась мышечная сила в левых конечностях, нет признаков недостаточности кровообращения, но остаются нарушения координации в левых конечностях, расстройства чувствительности, лейкоцитоз и ускоренная реакция оседания эритроцитов.

В начале марта общее состояние больного продолжало постепенно улучшаться. Он стал сидеть, а потом и ходить с палочкой и посторонней помощью по палате. Глазодвигательных нарушений не было, полностью восстановилось глотание. Объем активных движений полный, очень легкое снижение мышечной силы в проксимальных отделах левой руки и ноги. Определялась легкая мозжечковая атаксия с незначительной неустойчивостью при ходьбе.

Этот клинический пример мы привели как уникальную демонстрацию сложности выбора лечебной стратегии у больного с ИИ. Пятьдесят лет назад врачи столкнулись с проблемой, решения которой нет и сегодня. Для специалистов, принимавших участие в лечении больного, было очевидно, что ОНМК ассоциировано с атеротромбозом или прогрессирующим атеросклеротическим стенозом внутримозговых артерий. Было известно, что в 1965 и 1967 гг. пациент перенес инфаркт миокарда. Кроме того, признаки недостаточности кровообращения в системе позвоночных артерий в виде кратковременных головокружений отмечались у больного и ранее.

В первые дни госпитализации проводилось симптоматическое лечение: коррекция артериального давления растворами сульфата магния, антибиотики, обезболивающие средства, спазмолитики (эуфиллин). Это была общепринятая схема ведения больных с ИИ. Практики применения антитромботической терапии не существовало, а применение антикоагулянтов основывалось на результатах отдельных клинических наблюдений. Фибринолитические препараты находились на стадии разработки и первых опытов клинического применения. К концу 1960-х гг. первые шаги современной реперфузионной терапии tPA уже были сделаны, и результаты тромболитического лечения у больных с ИИ были опубликованы [16–20]. Однако немногочисленные клинические наблюдения касались случаев, когда ТЛТ проводилась в ранние сроки заболевания. Случай позднего тромболитического лечения (на 5-й день после появления первых симптомов ИИ) оказался единственным.

Для детального анализа этой клинической ситуации нам пришлось обратиться к подлинной истории болезни Ж.Г.К. в архивах. Поиск оптимальных решений в условиях огра-

ниченного обследования и методов лечения можно было проследить по заключениям консилиумов в составе выдающихся отечественных врачей, в числе которых были Б.В. Петровский, А.А. Вишневецкий, Е.В. Шмидт, Р.А. Ткачев, Е.И. Чазов и др. Незадолго до этого Е.И. Чазов принимал непосредственное участие в апробации отечественного тромболитика ФЛ и уже имел опыт его клинического применения [21].

Препарат, действующим веществом которого был плазмин, а источником плазминогена — плацентарная кровь, разработан в МГУ им. М.В. Ломоносова Г.В. Андреевко [22]. Очевидным преимуществом ФЛ можно считать активацию плазминогена низкими дозами 0,05% трипсина, который в такой концентрации не вызывал расщепления белков, что было характерно для урокиназы и стрептокиназы. В силу этого отечественный ФЛ отличался от западного аналога более низким риском кровотечений и побочных эффектов. Именно этот препарат был использован для тромболитического лечения в комбинации с НГ. К этому времени уже сложилось представление о механизмах действия НГ при острых тромбозах [23, 24]. Современные исследования не подтвердили эффективность монотерапии НГ у больных с ИИ. А. Roden-Jullig и соавт. (2000) изучили более 300 больных с ИИ, получавших НГ внутривенно в терапевтических дозах (активированное частичное тромбопластиновое время 50–80 с) в среднем 5 дней [25]. По течению ИИ и его исходам лечение НГ не показало преимуществ перед группой больных, не получавших НГ. Необходимо отметить, что последние рекомендации ограничивают применение НГ в остром периоде ИИ [5]. Однако НГ в первых опытах применения тромболитического лечения включали в схему лечения для стабилизации ФЛ.

В 1968 г. опыт комбинированной антитромботической терапии ФЛ и НГ при ОНМК уже был, но такое лечение никогда не проводили позже 1-го дня болезни [20]. Несмотря на высокий риск и недостаток опыта клинического применения ТЛТ, в критической ситуации стремительного прогрессирования ИИ выбор был сделан в сторону активного ведения больного. Тромболитическое (ФЛ + НГ) оказалось эффективным.

Возможность поздней ТЛТ за пределами терапевтического окна сегодня обсуждается в некоторых клинических ситуациях при условии использования реперфузионных методов визуализации мозга [26, 27]. Однако речь идет о расширении терапевтического окна на несколько часов.

Использование антикоагулянтов антагонистов витамина К в дополнение к проведенному тромболитическому и НГ было еще одним смелым решением, выходящим за рамки принятых в то время принципов лечения. Можно считать, что это первый описанный случай использования многокомпонентной АТТ при ИИ. Решение о назначении непрямых антикоагулянтов антагонистов витамина К на длительное время с целью вторичной профилактики оказалось абсолютно оправданным: пациент прожил после успешного тромболитического лечения еще около 7 лет. Только в последнее время предпринимаются осторожные попытки применения оральных антикоагулянтов для предупреждения разных патогенетических подтипов ИИ [28]. Необходимо отметить, что действующие рекомендации оставляют место для антикоагулянтов только в рамках предупреждения кардиоэмболического инсульта [4].

Тромбоцитарные антиагреганты при прогрессирующем течении ИИ — относительно новая тема. Ограниченность

числа наблюдений и отсутствие аналитических материалов не позволяют судить об эффективности и безопасности агрессивной АТТ при пИИ. Двойная АТТ (ацетилсалициловая кислота и клопидогрел) является золотым стандартом лечения больных с нестабильной стенокардией и рекомендована для лечения больных с транзиторными ишемическими атаками и малыми инсультами [2, 5]. А. Berberich с соавт. [29] анализируют результаты двойной АТТ у 458 больных с лакунарными ИИ, среди которых более 20% имели признаки прогрессирующего течения. Агрессивную АТТ проводили 5 дней, что привело к регрессу неврологических симптомов у 79% больных в сравнении с 33%, где проводилось стандартное лечение аспирином. Лечение оказалось безопасным, эпизодов кровотечений не было.

Таким образом, опыт ведения больных с пИИ демонстрирует возможность применения активной антитромботической стратегии. Однако ни один из вариантов такой стратегии не закреплен в действующих клинических рекомендациях.

## Заключение

Углубление симптомов церебральной ишемии за пределами терапевтического окна ставит врача перед необходимостью принимать рискованные решения, которые опираются на его опыт и интуицию. Стратегия лечения больных с пИИ остается неясной, несмотря на опыт современной коронарной кардиологии и очевидные достижения послед-

них десятилетий в области сосудистой неврологии. Опыт применения поздней ТЛТ при прогрессирующем ИИ очень мал. Однако преимущества активного ведения больного с пИИ перед пассивным наблюдением за развитием событий на сегодняшний день представляются очевидными.

Все направления АТТ могут рассматриваться в случае неблагоприятного развития острой церебральной ишемии, но ни одно из них не имеет достаточной доказательной базы. Единственный клинический пример успешного позднего тромболитика показывает необходимость дальнейших исследований в этой области. Возможно, в некоторых случаях антикоагулянты могут изменить фатальную направленность патологического процесса. Представляется перспективным исследование возможностей современных низкомолекулярных гепаринов и новых оральных антикоагулянтов с этими целями.

Достаточно надёжным и безопасным представляется направление агрессивной АТТ с нагрузочными дозами аспирина и клопидогрела в течение всего острого периода ИИ. Это положение подкрепляется впечатлением, что большинство пИИ являются развитием лакунарных инфарктов, так называемых «малых» инсультов, где двойная АТТ достаточно хорошо изучена. В любом случае, активное ведение больного с пИИ за пределами клинических рекомендаций требует коллегиального обсуждения и тщательного обоснования с соответствующими записями в истории болезни.

## Список литературы

1. Chimowitz M.I. The Feinberg award lecture 2013: treatment of intracranial atherosclerosis: leaning from the past and planning for the future. *Stroke* 2013; 44: 2664–2669. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001290. PMID: 23821232.
2. Amarenco P., Lavalley P.C., Tavares L.M. et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018; 378: 2182–2190. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712. PMID: 29766771.
3. Yang W., Wong K., Chen X. Intracranial atherosclerosis: from microscopy to high-resolution Magnetic Resonance Imaging. *J Stroke* 2017; 19: 249–260. DOI: 10.5853/jos.2016.01956. PMID: 28877564.
4. Kernan W.N., Obliagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024. PMID: 24788967.
5. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158. PMID: 29367334.
6. Campbell B.C.V., Meretoja A., Donnan G.A., Davis S.M. Twenty-year history of the evolution of stroke thrombolysis with intravenous alteplase to reduce long-term disability. *Stroke* 2015; 46: 2341–2346. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007564. PMID: 26152294.
7. Muruet W., Rudd A., Wolfe C.D.A., Douiri A. Long-term survival after intravenous thrombolysis for ischemic stroke. A propensity score-matched cohort with up to 10-year follow-up. *Stroke* 2018; 49: 607–613. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019889. PMID: 29440582.
8. Ali L.K., Saver J.L. The ischemic stroke patient who worsens: new assessment and management approaches. *Rev Neurol Dis* 2007; 4: 85–91. PMID: 17609640.
9. Lesser T., Venth S., Lesser K. Progressive stroke in cases of common carotid occlusion — indication for revascularization. *Zentralbl Chir* 2008; 133: 374–375. DOI: 10.1055/s-2008-1076905. PMID: 18702024.
10. Birschel P., Ellul J., Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 242–252. DOI: 10.1159/000076161. PMID: 14718754.
11. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5. PMID: 25106063.

## References

1. Chimowitz M.I. The Feinberg award lecture 2013: treatment of intracranial atherosclerosis: leaning from the past and planning for the future. *Stroke* 2013; 44: 2664–2669. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001290. PMID: 23821232.
2. Amarenco P., Lavalley P.C., Tavares L.M. et al. Five-year risk of stroke after TIA or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018; 378: 2182–2190. DOI: 10.1056/NEJMoa1802712. PMID: 29766771.
3. Yang W., Wong K., Chen X. Intracranial atherosclerosis: from microscopy to high-resolution Magnetic Resonance Imaging. *J Stroke* 2017; 19: 249–260. DOI: 10.5853/jos.2016.01956. PMID: 28877564.
4. Kernan W.N., Obliagele B., Black H.R. et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–2236. DOI: 10.1161/STR.0000000000000024. PMID: 24788967.
5. Powers W.J., Rabinstein A.A., Ackerson T. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018; 49: e46–e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158. PMID: 29367334.
6. Campbell B.C.V., Meretoja A., Donnan G.A., Davis S.M. Twenty-year history of the evolution of stroke thrombolysis with intravenous alteplase to reduce long-term disability. *Stroke* 2015; 46: 2341–2346. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007564. PMID: 26152294.
7. Muruet W., Rudd A., Wolfe C.D.A., Douiri A. Long-term survival after intravenous thrombolysis for ischemic stroke. A propensity score-matched cohort with up to 10-year follow-up. *Stroke* 2018; 49: 607–613. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.019889. PMID: 29440582.
8. Ali L.K., Saver J.L. The ischemic stroke patient who worsens: new assessment and management approaches. *Rev Neurol Dis* 2007; 4: 85–91. PMID: 17609640.
9. Lesser T., Venth S., Lesser K. Progressive stroke in cases of common carotid occlusion — indication for revascularization. *Zentralbl Chir* 2008; 133: 374–375. DOI: 10.1055/s-2008-1076905. PMID: 18702024.
10. Birschel P., Ellul J., Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition. *Cerebrovasc Dis* 2004; 17: 242–252. DOI: 10.1159/000076161. PMID: 14718754.
11. Emberson J., Lees K.R., Lyden P. et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929–1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5. PMID: 25106063.

12. Fiehler J., Cognard C., Gallitelli M. et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke* 2016; 11: 701–716. DOI: 10.1177/1747493016647735. PMID: 27462090.

13. Nakase T., Sasaki M., Ikeda Y., Suzuki A. Progressing small vessel pontine infarction includes different etiologies. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 75–79. DOI: 10.1002/acn3.25. PMID: 25356386.

14. Cho Y.J., Koo J.S., Park J.M. et al. Factors associated with stroke progression in acute cerebral infarction. *Int J Stroke* 2008; 3: 405.

15. Castillo J., Noya M. Mechanisms of progression of cerebral infarction. *Neurologia* 1999; 14: 2–12. PMID: 10379155.

16. Milstone H. A factor in human normal blood which participates in streptococcal fibrinolysis. *J Immunology* 1941; 42: 109–115.

17. Kline D.L. The purification and crystallization of plasminogen (profibrinolysin). *J Biol Chem* 1953; 204: 949–955. PMID: 13117872.

18. Sussman B.J., Fitch T.S. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705–1709. DOI: 10.1001/jama.1958.02990310011002. PMID: 13563167.

19. Meyer J.S., Gilroy J., Barnhart M.I., Johnson J.F. Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. *JAMA* 1964; 189: 373. DOI: 10.1001/jama.1964.03070050039011. PMID: 14163124.

20. Шефер Д.Г., Хорьяков Г.И. Первый опыт применения фибринолизина в условиях скорой помощи. *Всероссийский симпозиум «Предупреждение и лечение мозговых инсультов»* М., 1965: 34–35.

21. Чазов Е.И., Андреев Г.В. Первый опыт терапии тромбоза отечественным фибринолизинем. *Кардиология* 1962; 4: 59–64.

22. Андреев Г.В. Фибринолиз. М., 1967. 248 с.

23. Mustard J.F., Murphy E.A., Downie H.G., Rowsell H.C. Heparin and thrombus formation: early suppression and late enhancement. *Brit J Haematol* 1963; 9: 548–551. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1963.tb05479.x. PMID: 14076136.

24. Кудряшов Б.А. Биологические проблемы регуляции жидкого состояния крови и ее свертывания. М., 1975. 488 с.

25. Røden-Jüllig A., Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischemic stroke: before and after study. *J Intern Med* 2000; 248: 287–291. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00727.x. PMID: 11086638.

26. Ma H., Campbell H., Parsons M. et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–1803. DOI: 10.1056/NEJMoa1813046. PMID: 31067369.

27. Kate M., Wannamaker R., Kamble H. et al. Penumbral imaging-based thrombolysis with tenecteplase is feasible up to 24 hours after symptom onset. *J Stroke* 2018; 20: 122–130. DOI: 10.5853/jos.2017.00178. PMID: 29402060.

28. Hart R.G., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018; 378: 2191–2201. DOI: 10.1056/NEJMoa1802686. PMID: 29766772.

29. Berberich A., Schneider C., Reiff T. et al. Dual antiplatelet therapy improves functional outcome in patients with progressive lacunar strokes. *Stroke* 2019; 50: 1007–1009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023789. PMID: 30841818.

## Информация об авторах

Широков Евгений Алексеевич — д.м.н., проф. каф. терапии неотложных состояний ФГБВОУ «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» (Московский филиал), Москва, Россия  
Ломакин Никита Валериевич — к.м.н., рук. отд. кардиореанимации ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия  
Бурячковская Людмила Ивановна — д.м.н., в.н.с. Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии», Москва, Россия

12. Fiehler J., Cognard C., Gallitelli M. et al. European Recommendations on Organisation of Interventional Care in Acute Stroke (EROICAS). *Int J Stroke* 2016; 11: 701–716. DOI: 10.1177/1747493016647735. PMID: 27462090.

13. Nakase T., Sasaki M., Ikeda Y., Suzuki A. Progressing small vessel pontine infarction includes different etiologies. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1: 75–79. DOI: 10.1002/acn3.25. PMID: 25356386.

14. Cho Y.J., Koo J.S., Park J.M. et al. Factors associated with stroke progression in acute cerebral infarction. *Int J Stroke* 2008; 3: 405.

15. Castillo J., Noya M. Mechanisms of progression of cerebral infarction. *Neurologia* 1999; 14: 2–12. PMID: 10379155.

16. Milstone H. A factor in human normal blood which participates in streptococcal fibrinolysis. *J Immunology* 1941; 42: 109–115.

17. Kline D.L. The purification and crystallization of plasminogen (profibrinolysin). *J Biol Chem* 1953; 204: 949–955. PMID: 13117872.

18. Sussman B.J., Fitch T.S. Thrombolysis with fibrinolysin in cerebral arterial occlusion. *JAMA* 1958; 167: 1705–1709. DOI: 10.1001/jama.1958.02990310011002. PMID: 13563167.

19. Meyer J.S., Gilroy J., Barnhart M.I., Johnson J.F. Anticoagulants plus streptokinase therapy in progressive stroke. *JAMA* 1964; 189: 373. DOI: 10.1001/jama.1964.03070050039011. PMID: 14163124.

20. Schefer D.G., Chorjakov G.I. [The first experience of using fibrinolysin in an ambulance]. *Vsesoyuznyy simpozium "Preduprezhdeniye i lecheniye mozgovykh insultov"* Moscow, 1965: 34–35. (In Russ.)

21. Chazov E.I., Andreyenko G.V. [The first experience of thrombosis therapy with domestic fibrinolysin]. *Kardiologiya* 1962; 4: 59–64. (In Russ.)

22. Andreyenko G.V. [Fibrinolysis]. Moscow, 1967. 248 p. (In Russ.)

23. Mustard J.F., Murphy E.A., Downie H.G., Rowsell H.C. Heparin and thrombus formation: early suppression and late enhancement. *Brit J Haematol* 1963; 9: 548–551. DOI: 10.1111/j.1365-2141.1963.tb05479.x. PMID: 14076136.

24. Kudryashov B.A. [Biological problems of regulation of the liquid state of blood and its coagulation]. Moscow, 1975. 488 p. (In Russ.)

25. Røden-Jüllig A., Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischemic stroke: before and after study. *J Intern Med* 2000; 248: 287–291. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2000.00727.x. PMID: 11086638.

26. Ma H., Campbell H., Parsons M. et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke. *N Engl J Med* 2019; 380: 1795–1803. DOI: 10.1056/NEJMoa1813046. PMID: 31067369.

27. Kate M., Wannamaker R., Kamble H. et al. Penumbral imaging-based thrombolysis with tenecteplase is feasible up to 24 hours after symptom onset. *J Stroke* 2018; 20: 122–130. DOI: 10.5853/jos.2017.00178. PMID: 29402060.

28. Hart R.G., Sharma M., Mundl H. et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2018; 378: 2191–2201. DOI: 10.1056/NEJMoa1802686. PMID: 29766772.

29. Berberich A., Schneider C., Reiff T. et al. Dual antiplatelet therapy improves functional outcome in patients with progressive lacunar strokes. *Stroke* 2019; 50: 1007–1009. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023789. PMID: 30841818.

## Information about the authors

Evgenii A. Shirokov — D. Sci. (Med.), Prof., Department of emergency treatment, S.M. Kirov Military Medical Academy (Moscow branch), Moscow, Russia  
Nikita V. Lomakin — PhD (Med.), Head, Department of cardiac resuscitation, Central Clinical Hospital, Presidential Affairs Department, Moscow, Russia  
Luydmila I. Buryachkovskaya — D. Sci. (Med.), leading researcher, Institute of Experimental Cardiology, National Medical Cardiology Center, Moscow, Russia