ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ И ОБЩЕСТВЕННОЕ ЗДОРОВЬЕ

Инфаркт миокарда, осложненный ишемическим инсультом: факторы риска, прогноз, нерешенные проблемы и перспективы профилактики

Зыков М.В.^{1,2*}, Буцев В.В.², Сулейманов Р.Р.³

¹ Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, Кемерово, Россия

² Городская больница №4, Сочи, Россия

³ Окружной кардиологический диспансер, «Центр диагностики и сердечно-сосудистой хирургии», Surgut, Россия

Настоящая работа представляет собой анализ современных публикаций, посвященных различным аспектам развития и течения ишемического инсульта на фоне острого инфаркта миокарда (ИМ). Поиск литературы был проведен на сайтах кардиологических и неврологических обществ, а также по базам данных PubMed, EMBASE, eLibrary с использованием ключевых слов: инфаркт миокарда, острый коронарный синдром, инсульт, острое нарушение мозгового кровообращения, myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke. Авторами настоящего обзора установлено, что, хотя инсульт и относится к достаточно редким осложнениям ИМ, его профилактика является важной задачей, поскольку он ассоциируется с высокой летальностью, инвалидизацией и значительным повышением стоимости лечения. Так, важно своевременно выявить тромбоз полости левого желудочка, зарегистрировать существующую ранее или впервые возникшую фибрилляцию предсердий с последующим назначением антикоагулянтной терапии. Своевременное реперфузионное лечение, назначение статинов и современной двойной антитромботической терапии может снизить риск развития нарушения мозгового кровообращения у больных ИМ. Вполне вероятно, что снижение активности субклинического воспаления после ИМ также позволит снизить риска инсульта, что было недавно показано в исследовании COLCOT. Таким образом, в настоящее время остается актуальным поиск новых знаний о факторах риска инсульта, осложнившего течение ИМ, что позволит разработать более эффективные и персонализированные меры профилактики у пациента с острой коронарной катастрофой.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, ишемический инсульт, факторы риска, профилактика, острый коронарный синдром.

Для цитирования: Зыков М.В., Буцев В.В., Сулейманов Р.Р. Инфаркт миокарда, осложненный ишемическим инсультом: факторы риска, прогноз, нерешенные проблемы и перспективы профилактики. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(1):73-82. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-09.

Myocardial Infarction Complicated by Ischemic Stroke: Risk Factors, Prognosis, Unresolved Problems and Possible Methods of Prevention

Zykov M.V.^{1,2*}, Butsev V.V.², Suleymanov R.R.³

¹ Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

² Sochi City Hospital №4, Sochi, Russia

³ District Cardiology Dispensary, Center for Diagnosis and Cardiovascular Surgery, Surgut, Russia

The present work is devoted to the analysis of modern publications on various aspects of the development and course of ischemic stroke in the presence of acute myocardial infarction. A literature search was conducted on the websites of cardiological and neurological societies, as well as on the PubMed, EMBASE, eLibrary databases using the keywords: myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke, acute cerebrovascular accident, myocardial infarction, acute coronary syndrome, stroke. The authors of this review found that although stroke is a relatively rare complication of myocardial infarction, its prevention is an extremely significant task, since it is associated with high mortality, disability and a significant increase in the cost of treatment. So, it is extremely important to detect thrombosis of the left ventricular cavity in a timely manner, to register preexisting atrial fibrillation that occurs earlier or for the first time, followed by the appointment of anticoagulant therapy. Timely reperfusion treatment, the use of statins and modern dual antithrombotic therapy can reduce the risk of developing cerebrovascular accident in patients with myocardial infarction. It is likely that a decrease in the activity of subclinical inflammation after myocardial infarction will also reduce the risk of stroke, as was recently shown in the COLCOT study. Currently, it remains relevant to search for new knowledge about the risk factors for stroke, which complicated the course of myocardial infarction, which will allow developing more effective and personalized preventive measures in a patient with acute coronary syndrome.

Key words: myocardial infarction, ischemic stroke, risk factors, prevention.

For citation: Zykov M.V., Butsev V.V., Suleymanov R.R. Myocardial Infarction Complicated by Ischemic Stroke: Risk Factors, Prognosis, Unresolved Problems and Possible Methods of Prevention. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(1):73-82. DOI:10.20996/1819-6446-2021-02-09.

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mvz83@mail.ru

Received/Поступила: 13.01.2020

Accepted/Принята в печать: 27.01.2020

Введение

Болезни системы кровообращения (БСК) являются ключевой социальной и экономической проблемой во всем мире, так как они определяют высокие показатели заболеваемости, смертности и инвалидизации населения [1], и вклад в это острых форм БСК, инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта сложно переоценить. В настоящее время известно, что факторы риска возникновения ИМ ассоциируются и с риском развития инсульта. К таким факторам относятся артериальная гипертензия, дислипидемия, пожилой возраст, сахарный диабет (СД), курение, мультифокальный атеросклероз, субклиническое воспаление [2,3]. Известно, что клинические проявления атеросклероза сосудов сердца и головного мозга неразделимы, что и определило развитие в медицине такого направления, как «кардионеврология» [4].

Целью настоящего обзора является обсуждение современного состояния выявления факторов риска и подходов к адекватной профилактике и лечению ишемического инсульта, развившегося на фоне ИМ.

Частота развития ишемического инсульта у больных инфарктом миокарда

Связь ИМ и ишемического инсульта подтверждены данными исследования А.Е. Merkler и соавт., выявивших не только более высокую частоту развития ишемического инсульта в первые 28 нед после ИМ, но и установивших ассоциацию ишемического инсульта с ранее не распознанным ИМ [5,6]. Несмотря на то, что ишемический инсульт относится к достаточно редким осложнениям ИМ, изучение данной проблемы является актуальным, поскольку инсульт после ИМ многократно ухудшает как госпитальный, так и отдаленный прогнозы [5,7], а также ассоциируется со значительным снижением способности к самообслуживанию пациентов [8] и значимыми экономическими потерями вследствие необратимой инвалидизации [9]. Так, было показано, что в период госпитализации риск летального исхода у пациентов с ИМ и ишемическим инсультом в 5 раз выше, чем у пациентов без инсульта, и может достигать 32% [8,10]. В течение первого года после ИМ, осложненного мозговой катастрофой, летальность в Шведском регистре составляет 36,5%, тогда как без таковой – 18,3% [11]. По данным А.Е. Merkler и соавт. летальность в течение года у пациентов, перенесших ишемический инсульт после ИМ, еще выше, и составляет более 50%. Возможно, такой высокий процент обусловлен средним возрастом выборки в этом исследовании – 79 лет [6]. По данным Российского регистра инсульта «Регион» наличие в анамнезе перенесенного ИМ у пациента с инсультом повышало вероятность летального исхода в течение 3-х лет наблюдения в 1,7 раза [12].

Если оценивать частоту развития инсульта на госпитальном этапе лечения ИМ, то для периода с 70-х до 90-х гг. таковая составила 1,7-5% [13-15]. Стоит отметить, что в упомянутых работах 1978, 1984 и 1989 гг. диагноз инсульта подтверждался клинически, и далеко не всегда выполнялась компьютерная томография головного мозга. В более поздних публикациях оценивалась частота развития инсульта в период госпитализации по поводу ИМ после проведения тромболитической терапии. Так, в исследовании ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) выявлено снижение частоты инсультов в группе комбинированной терапии стрептокиназой и аспирином (0,6% против 1,1%), причем, за счет снижения вероятности ишемического, кардиоэмболического повреждения головного мозга, так как частота внутримозговых кровоизлияний после введения стрептокиназы возрастала с 0 до 0,1% [16]. В исследовании GISSI-2 (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II) тканевой активатор плазминогена, назначенный при ИМ с подъемом сегмента ST, приводил к большей частоте развития инсультов любого типа в сравнении со стрептокиназой: 1,33% против 0,94% ($p=0,008$) как за счет незначимого повышения частоты внутримозговых кровоизлияний с 0,29% до 0,49%, так и ишемического повреждения головного мозга с 0,42% до 0,52% [17]. Именно внедрение в рутинную практику при лечении острого ИМ антитромботической терапии позволило ценой повышения риска внутримозговых кровоизлияний снизить частоту ишемического инсульта и летальности [18]. Однако и в эру тромболитики встречались более высокие показатели частоты возникновения инсульта при ИМ. При анализе трендов развития инсульта при ИМ с 1986 по 1999 гг. согласно данным американских исследователей максимальная частота развития инсультов в госпитальный период наблюдалась в 1999 г. – 3%, при этом частота развития ишемического и геморрагического инсульта не разделялась [19]. Последующее совершенствование реперфузионного лечения проведением чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ) с последующим продолжительным периодом двойной или тройной антитромботической терапии не привело к значимому снижению частоты развития инсульта. Согласно литературным источникам частота развития ишемического инсульта в течение госпитального этапа лечения ИМ в этот период также составляет примерно 1% [20,21]. Заметное увеличение частоты ишемического инсульта обнаружено в течение первых 30 дней после ИМ, которое в 44 раза превышало таковую в общей популяции [22]. При этом в долгосрочном периоде и ЧКВ и тромболитик ассоциировались с более низкой частотой развития ишемического инсульта в течение года после ИМ [23].

Известно, что частота развития инсульта прогрессивно снижается с каждым днем лечения пациента после начала ИМ. Так, по данным O. Natchet и соавт. каждый второй инсульт происходит в первый день ИМ, а 9 из 10 инсультов – в первые 5 сут [24]. В регистре GRACE были получены несколько другие данные – всего 35,5% инсультов развиваются в течение 5 первых сут после ИМ [10].

В 2018 г. были опубликованы результаты ретроспективного исследования, спланированного для оценки продолжительности периода повышенного риска развития инсульта после острого ИМ. Особенностью данной работы являлось то, что из анализа исключались все больные с инсультом, развившимся в госпитальный период лечения ИМ. Наибольший риск развития инсульта после ИМ был в первые 4 нед после выписки из стационара (относительный риск 2,7), затем он постепенно снижался и сохранялся высоким вплоть до 12 нед после перенесенного ИМ. При этом по сравнению с первым месяцем с 31-го дня до 1 года происходил резкий спад заболеваемости инсультом (в 3,1 раза) [6]. Частота развития инсульта через 1 мес после развития ИМ составляет 1,2% [20], в течение года после ИМ инсульт развивается у 1,7-2,1% больных [21,25]. Согласно анализу крупных исследований в течение первого года после ИМ частота развития ишемического инсульта составляет 4,1% [11,23]. Что касается более длительного периода наблюдения, то имеются данные об отсутствии различий в частоте развития инсульта в общей популяции и у больных после ИМ через 3-4 года [22], эта частота составляет 3,7% (медиана наблюдения – 45 мес) [20].

Особенности клинической картины и прогноз ишемического инсульта, развившегося после инфаркта миокарда

Обращают на себя внимание результаты сравнения выраженности неврологического дефицита и течения инсульта у пациентов с наличием ИМ и без такового. Авторы одного исследования сформировали 2 группы. В первую группу включены 103 пациента с развившимся ишемическим инсультом в течение 28 дней после ИМ, во вторую – 206 больных с ишемическим инсультом без ИМ в анамнезе. Пациенты в первой группе характеризовались более выраженными нарушениями сознания, частым прогрессированием неврологической симптоматики и меньшей частотой ее регресса [26].

Причин худшего прогноза у пациентов с ИМ и ишемическим инсультом может быть несколько. Возможно, при параллельном течении острых сосудистых катастроф тяжелое нарушение гемодинамики, свойственное ИМ, вызывает значимое ухудшение перфузии головного мозга с прогрессирующим ростом яв-

лений злокачественного церебрального отека. Также стандарты в лечении инсульта и ИМ противоречат друг другу, поэтому следование одному из них может приводить к усугублению повреждения одного из органов [27,28]. Негативное влияние гиподинамии, обусловленной двигательными нарушениями при инсульте, на госпитальном этапе реализуется в развитии пневмонии, сепсиса, тромбоэмболии легочной артерии, а в долгосрочном периоде выступает в качестве фактора риска прогрессирующего течения атеросклероза [29].

Помимо двигательных нарушений, со степенью повреждения мозга прямо коррелируют когнитивные нарушения, что приводит как к снижению приверженности пациента к назначенной терапии, так и к недостаточному контролю немедикаментозных мероприятий, связанных с сердечно-сосудистым прогнозом. Развитие депрессии после двойной сердечно-сосудистой катастрофы сопровождается целым рядом изменений в функционировании эндокринной системы (гипоталамуса, гипофиза, надпочечников), а также приводит к дисбалансу в симпатической и парасимпатической регуляции. Это предопределяет развитие нарушений ритма, проводимости и ремоделирования миокарда [30]. Важную роль в ухудшении прогноза у данной категории больных может играть и воспаление. Воспалительный ответ, с одной стороны, индуцируется ИМ и инсультом, с другой стороны, является непосредственным фактором, ведущим к развитию новой сердечно-сосудистой катастрофы [30]. Таким образом, формируется порочный круг, который и приводит к смертельному исходу.

Стоит отметить, что в общепринятой патогенетической классификации ишемического инсульта (TOAST) высокий риск кардиоэмболии сохраняется в первые 4 нед после перенесенного ИМ, являясь ведущей причиной мозговой катастрофы. По мнению авторов, низкий риск кардиоэмболии на фоне ИМ сохраняется до 6 мес после перенесенного ИМ [31-33].

Факторы, ассоциирующиеся с развитием ишемического инсульта в острый период инфаркта миокарда

Большинство авторов выделяют следующие факторы, связанные с развитием ишемического инсульта: пожилой возраст [22,23,34,35], СД [22-24,34,35], перенесенные в прошлом ИМ или инсульт [22,23,34,35], артериальная гипертензия [36], курение [36], снижение клубочковой фильтрации [36,37], хроническая сердечная недостаточность [35], фибрилляция предсердий (ФП) [20,23,24,35], женский пол [24,35], атеросклероз брахиоцефальных артерий и субклиническое воспаление [38].

Стоит отметить, что все вышеперечисленные факторы обуславливают развитие и прогрессирование за-

болеваний, составляющих сердечно-сосудистый континуум, поэтому неудивительно, что по данным множества исследований именно они составляют подавляющую часть предикторов развития инсульта на фоне ИМ. Несколько неожиданными являются результаты крупного исследования А. Ulvenstam и соавт., где с развитием инсульта также ассоциировался прием ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) [23]. Было также показано, что инсульт чаще осложняет течение ИМ с подъемом сегмента ST [10,23,35]. По данным А. Budaj и соавт. частота развития инсульта (ишемического и геморрагического) во время госпитализации составляет 1,3%, 0,9%, 0,5% у пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST, ИМ без подъема сегмента ST и с нестабильной стенокардией, соответственно [10]. Ассоциация развития ишемического инсульта при ИМ обнаружена с передней локализацией ИМ, со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) [21,24], с повышением класса острой сердечной недостаточности (ОСН) по классификации Killip [36]. По данным L. Cronin и соавт. (исследование OASIS) основным фактором, ассоциированным с развитием инсульта после ИМ, являлось выполнение КШ в ранние сроки заболевания [34]. К более специфическим факторам риска относится повышение уровней маркеров воспаления, например, С-реактивного белка [24], фактора роста дифференцировки 15 [39]. Крайне интересным являются результаты ретроспективного исследования J. Ferreira P. и соавт., целью которого было определение факторов риска развития инсульта у пациентов после ИМ со снижением ФВ ЛЖ или сердечной недостаточностью, но без ФП. В анализ вошли данные 22904 пациентов, 30% из которых были женщинами. Стоит отметить, что одним из критериев исключения из исследования являлся прием антикоагулянтов по любой причине. Медиана наблюдения составила 1,9 лет. За этот период инсульт развился у 660 пациентов (2,9%). Анализ данных показал, что в группе больных, перенесших инсульт (n=660), в сравнении с группой пациентов с благоприятным исходом были выше средний возраст, среднее артериальное давление, ниже средняя скорость клубочковой фильтрации, больше женщин, активных курильщиков, случаев ОСН III-IV класса по Killip, сердечной недостаточности, ранее перенесенного инсульта, ИМ, СД. Авторы также разработали модель оценки риска развития инсульта после ИМ. Независимыми переменными, вошедшими в модель, были: возраст; III-IV класс ОСН по Killip; скорость клубочковой фильтрации ≤ 45 мл/мин/1,73 м²; артериальная гипертензия и инсульт в анамнезе. У пациентов с низким риском частота развития инсульта в течение периода наблюдения составила менее 2%, с высоким риском – более 10% [36].

Генез ишемического инсульта в ранний и отдаленный периоды ИМ различны. Было показано, что в остром периоде ИМ генез ишемического инсульта, в основном, является кардиоэмболическим. Так, по данным О. Natchet и соавт. доля кардиоэмболических инсультов в госпитальном периоде ИМ составила 64,6%, тогда как для более трети инсультов этиология была определена как «неизвестная» [24]. В общей популяции доля кардиоэмболических инсультов составляет лишь 20% [40], что объясняется развитием в острый период ИМ таких осложнений, как ФП и тромбоз полости ЛЖ.

Тромбоз полости ЛЖ развивается вследствие нарушения локальной сократимости миокарда на фоне стаза крови, а также локального воспаления миокарда и гиперкоагуляции в остром периоде ИМ [41]. Хорошо известно, что тромб ЛЖ преимущественно локализуется в области вершины у больных с трансмуральным передним ИМ со сниженной ФВ ЛЖ. Вероятной причиной этого являются особенности кровоснабжения сердца. Передняя нисходящая артерия снабжает кровью основную часть миокарда ЛЖ, оборачиваясь вокруг вершины сердца (в трех четвертях случаев), что приводит, в случае ее окклюзии, к развитию крупноочагового переднего ИМ с вовлечением вершины левого желудочка, и, как следствие, к формированию тромба. Частота выявления тромбов ЛЖ варьирует в широких пределах в разных исследованиях, что обусловлено несколькими причинами – отличиями характеристик для выборок пациентов, выбранными методами оценки и временем проведения визуализации. В «дотромботическую» и «тромботическую» эпохи частота выявления тромбоза полости ЛЖ при переднем ИМ была достаточно высокой, и составляла 40% и 28%, соответственно [42,43]. Внедрение ЧКВ, уменьшение времени открытия артерии, последующее назначение агрессивной антитромботической терапии привело к значительному снижению частоты выявления тромбов в полости ЛЖ у пациентов с передним ИМ, которая варьирует, по различным данным, от 1,5% до 15,2% [44,45]. В исследование S. Khoury и соавт. был включен 2071 пациент с ИМ с подъемом сегмента ST после успешного ЧКВ, эхокардиография (Эхо-КГ) проводилась в течение 24-48 ч, что является наиболее приближенным к реальной клинической практике. Частота выявления тромбов в полости ЛЖ составила всего 1,5% [45], однако эта частота может быть недооцененной, поскольку была показана малая информативность трансторакальной Эхо-КГ в выявлении тромбов полости ЛЖ. По данным мета-анализа Н. Bulluck и соавт. чувствительность трансторакальной Эхо-КГ в выявлении тромбоза ЛЖ составила всего 29%, которая, однако, значительно увеличивалась (до 70%) в группе пациентов с передним ИМ и сниженной

ФВ ЛЖ. Частота обнаружения тромбов в полости ЛЖ по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) у пациентов с ИМпСТ составляет 6,3%, причем, у пациентов с передним ИМ – 12,2%, а при сочетании с ФВ ЛЖ менее 50% – 19,2%. Оптимальный период выявления тромбоза ЛЖ составляет 2 нед после начала ИМ [46]. По данным J. Phan и соавторов (2019 г.) чувствительность Эхо-КГ была несколько выше – 50%. Тромбоз ЛЖ в течение госпитализации после ИМ был диагностирован при помощи Эхо-КГ у 6,2% пациентов, тогда как МРТ позволила выявить данное осложнение у 12,3% больных ИМ [47]. По результатам других исследований частота тромбоза ЛЖ при ИМ и ЧКВ, выявленного при помощи МРТ, составляет от 3,5 до 8% [48,49]. Возможно, относительно низкая частота выявления тромбов в полости ЛЖ в данных исследованиях была обусловлена временем проведения МРТ от начала ИМ (от 7 до 30 дней в исследовании J.W. Weinsaft и соавт. [48] и в течение первых 7 дней в исследовании J. Poss [49]). Это предположение подтверждается данными B. Gellen и соавт. о том, что максимальная частота выявления тромбоза ЛЖ приходится на 9-12 сут после ИМ [50], однако P. Meurin и соавт. были получены данные о том, что большинство тромбов ЛЖ формируются через 8-30 дней после ИМ со сниженной ФВ ЛЖ [51], что делает выбор времени визуализации полостей сердца в исследовании J.W. Weinsaft и соавт. [48] вполне рациональным. Было показано, что данное осложнение развивается и в отдаленном периоде после ИМ: через 3-6 мес после ИМ выполнение динамической МРТ выявляло тромбы в полости ЛЖ у 3,6% пациентов. Частота полного лизиса тромба к этому периоду составила 88% [46]. Предрасполагающими факторами развития тромбоза ЛЖ являлись: ИМ с элевацией сегмента ST передней локализации; время от начала клиники ИМ до госпитализации более 12 ч [52]; динамическая дилатация полостей сердца; снижение ФВ ЛЖ; большая площадь повреждения миокарда; микроваскулярный тип обструкции [47]. Следует отметить, что формирование тромбов в ЛЖ далеко не всегда приводит к тромбоэмболическим осложнениям. Довольно показательным в этом плане является исследование, где наблюдали за пациентами с тромбозом ЛЖ после переднего ИМ, которые не принимали антикоагулянты (n=21). Через год тромбоз ЛЖ сохранялся у 38% пациентов, через 2 года – у 24%. Эпизодов тромбоэмболии у данных пациентов не регистрировалось [42]. По данным S. Khoury и соавт. частота развития тромбоэмболических осложнений среди пациентов с выявленными тромбами в полости ЛЖ в остром периоде ИМ в течение госпитализации составила 6,5% [45]. В исследовании J. Phan и соавт. таковая была еще ниже – 1,4% [47].

Другой фактор риска инсульта при ИМ – ФП, которая осложняет течение ИМ с частотой 6-21% [53,54] и является независимым предиктором смертности при ИМ. Стоит отметить, что во многих исследованиях авторы при анализе разделяют ФП, которая имелась в анамнезе до ИМ (хроническая ФП) и ФП, которая возникла впервые как осложнение текущего ИМ (новая ФП). Частота «новой» ФП сильно разнится в литературных источниках: так, по данным Braga C.G. и соавт. (2015 г.) на долю «новой» ФП приходится 71,4% (около 2/3), тогда как в других исследованиях она регистрировалась гораздо реже – T. Podolecki и соавт. показано, что частота развития «новой» ФП составляет 3,66% (всего из 9,46% пациентов с любой формой ФП) [55]. В исследовании P. Maagh и соавт. «новая» ФП регистрировалась у 42,1% больных ИМ. Такой широкий диапазон частот выявления «новой» ФП, возможно, обусловлен различиями в характеристиках групп пациентов: так, в исследование C.G. Braga включались пациенты с острым коронарным синдромом, частота проведения интервенционного вмешательства у которых была немногим выше 50% [53], тогда как T. Podolecki и соавт. анализировали данные больных только после интервенции по поводу ИМ [55]. Различия в частоте могли быть обусловлены неодинаковыми подходами при определении пациента в группу хронической или «новой» ФП, противоречия имеются и в результатах исследований, свидетельствующих об ассоциации различных вариантов ФП с госпитальным и отдаленным прогнозом заболевания. По сравнению с больными с хронической ФП риск госпитальной смертности выше у пациентов с впервые возникшим пароксизмом ФП на 87% [56], эти данные подтверждаются результатами исследования C.G. Braga, где госпитальная летальность с впервые возникшей ФП составила 11,3%, тогда как с хронической ФП – 3,5%, а без ФП – 4,3%. При этом через 6 мес наблюдения летальность статистически значимо чаще регистрировалась в группе хронической ФП (10,6% против 6,3%, $p=0,014$) [53]. В другом исследовании как госпитальная, так и 2-х летняя летальность оказалась выше при хронической ФП, чем при впервые выявленной [57].

В исследовании C.G. Braga было определено, что у пациентов с «новой» ФП выше риск госпитального инсульта (2,8%) по сравнению с хронической ФП (1,8%) или пациентами с острым коронарным синдромом без ФП (0,8%); статистически значимы различия были только между группами без ФП и с «новой» ФП. Через 6 мес наблюдения как «новая», так и хроническая ФП ассоциировалась с 2-х кратным повышением риска развития ишемического инсульта [53]. По данным O. Zusman и соавт. «новая» ФП после ИМ увеличивала риск развития инсульта в 35 раз (медиана

наблюдения составила 41 мес) [58]. Такие различия обусловлены не только особенностью исследуемых групп, но и длительностью наблюдения. Luo J. и соавт. также обнаружили достоверную ассоциацию «новой» ФП при ИМ с развитием инсульта в сравнении с синусовым ритмом на госпитальном и отдаленном этапах наблюдения [20]. Помимо мета-анализов, связь «новой» ФП с развитием ишемического инсульта подтвердилась в проспективном исследовании: C.N. Bang и соавт. включили в анализ 89703 пациентов с ИМ и оценили их прогноз через 5 лет. «Новая» ФП являлась независимым фактором риска развития фатального и нефатального инсульта [59].

Хотелось бы отметить, что разделение ФП на вновь возникшую и имевшуюся в анамнезе до ИМ имеет практический интерес, поскольку, если при хронической ФП вопрос о назначении антикоагулянтов вполне понятен, то отношение врачей к «новой» ФП не всегда однозначно. В ряде исследований было установлено, что пароксизм впервые возникшей ФП расценивался врачами как доброкачественное осложнение острого ИМ, и антикоагулянтная терапия таким пациентам назначалась достаточно редко [60]. При этом установлено, что частота рецидивов нарушения ритма после купирования вновь возникшей ФП составляет от 10 до 34% [61,62]. Случаи инсульта у этой группы пациентов в течение первого года наблюдения составляли, по данным разных авторов, от 4,4% [58] до 10,2% [62] на фоне приема антиагрегантной терапии. Интересными являются данные P. Jabre и соавт., показавших, что «новая» ФП после ИМ в течение 2 дней развивается у 30%, с 3 по 30 день ИМ – у 16% пациентов, тогда как у большей части больных ИМ (54%) ФП развивается через 30 и более дней после ИМ [63], то есть, уже после выписки пациента из стационара, и именно это ведет к неназначению антикоагулянтов у большинства из них. Стоит отметить, что, помимо ФП, к развитию инсульта после ИМ могут привести более «тонкие» нарушения работы предсердий, такие как дисфункция предсердий и предсердная кардиомиопатия [64]. Предикторами впервые возникшей ФП при ИМ определены: передний инфаркт, ИМ с подъемом ST, женский пол, пожилой возраст, артериальная гипертензия, снижение скорости клубочковой фильтрации, увеличение уровня С-реактивного белка [61,65,66]. Эти же факторы тесно коррелируют с развитием инсульта на фоне ИМ. В исследовании K.H. Congo и соавт. с «новой» ФП после ИМ ассоциировались также полная атрио-вентрикулярная блокада и нижняя локализация ИМ [60].

Описаны и другие, альтернативные, механизмы патогенеза инсульта после ИМ. Например, повышенная активность коагуляционного звена системы гемостаза [67], а также повышенный уровень провоспалитель-

ных цитокинов во время острого коронарного синдрома, сохраняющийся в системном кровотоке не менее 6 мес, потенциально могут привести к усилению тромбообразования и последующим тромбоэмболическим событиям, в том числе, и к развитию инсульта [68]. Активация катехоламинов после ИМ также может привести к усилению агрегации тромбоцитов и образованию тромба [69]. При ИМ происходит выброс в кровь множества цитокинов, которые вызывают нестабильность атеросклеротических бляшек в системе брахиоцефальных и других магистральных артерий [70]. Так, нестабильные атеросклеротические бляшки были выявлены у 42% пациентов с острым коронарным синдромом против 8% больных со стабильной стенокардией [71]. Это может вызывать разрыв покрышки атеросклеротической бляшки с последующим формированием тромба и его эмболией в мозговые артерии.

Инсульт, развившийся вследствие выполнения чрезнажного коронарного вмешательства при инфаркте миокарда

Отдельно хотелось бы обсудить инсульт, осложняющий выполнение ЧКВ при ИМ, которое является «золотым стандартом» в лечении острого коронарного синдрома [72]. Любое оперативное вмешательство сопровождается риском осложнений. Риск инсульта, верификация которого проводилась на основании клинических проявлений, на фоне ЧКВ составляет от 0,13% до 0,48% [73,74]. По данным P.K. Myint и соавт., проанализировавших данные 560439 пациентов после ургентного/элективного ЧКВ, частота развития ишемического инсульта составила 0,1% [75]. Lund C. и соавт. подвергли МРТ головного мозга и нейропсихологическому тестированию 47 пациентов накануне и на следующий день после плановых ЧКВ. На протяжении проведения ЧКВ пациенты подвергались транскраниальной микроэмболодетекции и наблюдению невролога. Выявлено, что церебральная микроэмболия регистрировалась у всех пациентов, причем, большая часть микроэмболий была «газовая» (92,1%), и только 7,9% была представлена «твердыми» микроэмболами. Учитывая, что у 78,7% пациентов процедура проводилась доступом через правую лучевую артерию, большее количество микроэмболов регистрировались в системе правой средней мозговой артерии, их количество положительно коррелировало с продолжительностью исследования, количеством контраста, частотой промывания катетера и проведением вентрикулографии. У 15,2% больных были выявлены признаки повреждения головного мозга в режиме DWI MPT спустя сутки после проведения ЧКВ, с преобладанием нарушений в вертебро-базиллярном бассейне. Частота повреждения головного мозга прямо коррелировала с

количеством зарегистрированных твердых микроэмболий, продолжительностью исследования. У всех пациентов с повреждением головного мозга по данным МРТ использован лучевой доступ для вмешательства (у пациентов с бедренным доступом изменений по данным МРТ выявлено не было). Нейропсихологическая оценка выявила когнитивное ухудшение у 16,7% пациентов, перенесших элективные ЧКВ. Когнитивная недостаточность была связана со степенью выявленных на МРТ нарушений перед вмешательством, и не зависела от количества выявленных микроэмболий. У 3 пациентов (6,4%) развились симптомы преходящего неврологического дефицита (2 пациента с лучевым доступом и 1 – с бедренным), но только у одного из них был выявлен очаг повреждения мозга при МРТ [76]. Несмотря на все выявленные изменения, диагноз инсульта не был установлен ни одному пациенту, однако количество преходящих нарушений мозгового кровообращения было достаточно велико – 6,4%.

В последние годы частота ишемического инсульта на фоне ЧКВ несколько увеличилась из-за возрастающей коморбидности пациентов и их более старшего возраста. Наоборот, частота геморрагического инсульта снизилась вследствие сокращения использования тромболитиков и более строгого мониторинга коагуляции во время ЧКВ [77]. Независимыми предикторами перипроцедурного инсульта определены: пожилой возраст, женский пол, перенесенный инсульт в анамнезе, использование внутриаортального баллонного контрапульсатора, ИМ с подъемом сегмента ST, женский пол, ЧКВ или КШ в анамнезе, применение ингибиторов гликопротеина IIb/IIIa [75]. Было подсчитано, что риск перипроцедурного ишемического инсульта увеличивается на ~35% для каждого балла по шкале CHA₂DS₂-VASc [78]. Самый высокий риск инсульта после ЧКВ сохраняется в течение первых 48 ч, с дальнейшим снижением в течение 2 нед, и затем этот риск не отличается от общей популяции пациентов с острым коронарным синдромом [77]. Другими авторами показано, что повышенный риск развития инсульта после ЧКВ сохраняется в течение 8 нед после выполнения вмешательства [79]. Основными механизмами перипроцедурного инсульта являются отрыв атеросклеротического материала аорты, диссекция артерий, гипотония, высокое артериальное давление, воздушная эмболия, агрессивное применение антиагрегантов и антикоагулянтов, применение внутриаортального баллонного контрапульсатора и катетеров для тромбэктомии. Перипроцедурные инсульты связаны с увеличением риска летальности в течение первого месяца, которая составляет 30% [77].

Таким образом, можно сделать вывод, что, хотя инсульт и относится к достаточно редким осложнениям ИМ, его профилактика является значимой задачей,

поскольку он ассоциируется с высокой летальностью, инвалидизацией и значительным повышением стоимости лечения.

Профилактика ишемического инсульта после инфаркта миокарда

Знания о факторах риска инсульта, произошедшего на фоне ИМ, позволяют с уверенностью осуществлять профилактические мероприятия.

К реальным мероприятиям, относящимся к разряду профилактических, относится раннее назначение антикоагулянтов при выявлении тромбов в полости ЛЖ и ФП на фоне ИМ. В настоящее время вопрос о профилактике развития тромбоза ЛЖ у пациентов с высоким риском его возникновения остается неизученным. В исследовании WARIS II варфарин в монотерапии или в комбинации с аспирином в сравнении с монотерапией аспирином значимо снижал риск развития тромбоза ишемического инсульта, однако ассоциировался с большим риском кровотечений [80]. Такие же результаты были получены при мета-анализе 14 исследований, включавших пациентов с острым коронарным синдромом [81]. При сравнении эффекта аспирина и варфарина у пациентов с сердечной недостаточностью (исследование WARCEF) было выявлено снижение частоты развития ишемического инсульта в группе варфарина, но с увеличением риска развития кровотечений [82]. Имеются данные, что дополнительное назначение варфарина к двойной антитромбоцитарной терапии ассоциировалось с повышением частоты развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий [83].

В настоящее время накоплен опыт применения прямых оральных антикоагулянтов с целью предупреждения ишемического инсульта у больных ИМ с синусовым ритмом, то есть, без исходных показаний к назначению стандартной полной дозы антикоагулянтов. Так, ривароксабан 2,5 мг 2 р/сут при добавлении к двойной антитромбоцитарной терапии в исследовании ATLAS ACS 2-TIMI 51 показал высокую эффективность в плане профилактики развития повторных сердечно-сосудистых катастроф (в том числе, и инсульта) после острого коронарного синдрома, однако риск кровотечений возрастал при этом в 2 раза [84]. Следует отметить, что у пациентов не только с ранее перенесенным ИМ, но и с сердечной недостаточностью ривароксабан в дозе 2,5 мг в дополнении к аспирину также снижал, в первую очередь, риск инсульта ценой повышения риска кровотечения [85,86]. При этом сердечная недостаточность, регистрируемая в постинфарктном периоде, по данным Шведского регистра RIKS-HIA (Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admissions) повышала риск ишемического инсульта на 39%. По данным этого же регистра, в который было включено с

1998 по 2008 гг. 173233 пациентов с инфарктом миокарда, было выявлено, что со снижением риска ишемического инсульта в течение года после инфаркта миокарда ассоциировались: выполнение ЧКВ и тромболитической терапии, а также назначение статинов, ацетилсалициловой кислоты, P2Y₁₂-ингибиторов. При этом назначение иАПФ ассоциировалось с повышенным риском инсульта в течение года после ИМ на 14% ($p < 0,001$). Это связано с тем, как предполагают авторы, что иАПФ чаще назначались более тяжелым пациентам и, в частности, с наличием застойной сердечной недостаточности [23].

В документах 2013 г. по ведению пациентов с ИМ с подъемом сегмента ST Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов и 2012 г. Американского колледжа торакальных врачей при переднем ИМ и высоком риске развития тромбоза ЛЖ (апикальный акинез или дискинез, ФВ ЛЖ $< 40\%$ по данным Эхо-КГ) назначение пациентам антикоагулянтов считалось возможным (Класс IIb, уровень C), однако в течение короткого промежутка времени (до 3 мес) и в зависимости от первичной тактики лечения [87,88]. В рекомендациях Европейского общества кардиологов от 2017 г. данная проблема не описана [72]. В систематическом обзоре A. Bastiany, который был посвящен профилактике формирования тромбов в полости ЛЖ после ИМ, было отмечено, что в настоящее время нет убедительных доказательств в поддержку комбинации оральных антикоагулянтов и двойной антитромбоцитарной терапии для профилактики тромбоза ЛЖ у пациентов, перенесших первичное ЧКВ. Более того, из-за доступности новых, более мощных ингибиторов P2Y₁₂, выбор традиционной тройной антитромботической терапии (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел и варфарин) означает повышение риска кровотечений и потенциальное исключение продемонстрированных в других исследованиях преимуществ

двойной антитромботической терапии с применением тикагрелора или прасугрела. Высказывается предположение, что комбинация ацетилсалициловой кислоты с тикагрелором или прасугрелом может быть достаточной для профилактики тромбоза полости ЛЖ и снижения риска системной эмболии на его фоне [89].

Учитывая доказанную роль субклинического воспаления в патогенезе осложнений ИМ, в настоящее время ведется активный поиск препаратов, способных безопасно и эффективно предотвратить сердечно-сосудистые катастрофы через влияние на биомаркеры воспаления. Представляют интерес результаты Канадского исследования COLCOT, в котором выявлено, что колхицин в дозе 0,5 мг/сут статистически значимо снижал частоту сердечно-сосудистых катастроф в течение 22,6 мес после инфаркта миокарда (отношение шансов 0,77, 95% доверительный интервал 0,61-0,96; $p = 0,02$). В первую очередь, благоприятный эффект колхицина достигался за счет снижения частоты инсульта (отношение шансов 0,26, 95% доверительный интервал 0,10-0,70) [90].

Заключение

Таким образом, проблема ишемического инсульта на фоне ИМ остается актуальной по частоте встречаемости и клинико-прогностическим последствиям этого осложнения, несмотря на активное применение эндоваскулярной реваскуляризации, антиагрегантов и антикоагулянтов в современной клинической практике. Знания о факторах риска этого тяжелого осложнения ИМ позволят персонализировать меры профилактики у пациента с острой коронарной катастрофой.

Отношения и Деятельность: нет.

Relationships and Activities: none.

References / Литература

1. WHO. Cardiovascular diseases (CVDs). Key facts [cited by Jan 25, 2020]. Available from: [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)).
2. Boehme A.K., Esenwa C., Elkind M.S. Stroke risk factors, genetics, and prevention. *Circ Res.* 2017;120(3):472-95. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.116.308398.
3. Chichkova M.A., Kozlova O.S., Orlov F.V. Features of the combination of myocardial infarction and acute stroke. *Astrakhan Medical Journal.* 2016;11(1):55-63 (In Russ.) [Чичкова М.А., Козлова О.С., Орлов Ф.В. Особенности сочетания инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения. *Астраханский Медицинский Журнал.* 2016;11(1):55-63].
4. Suslina Z.A., Fonjakin A.V., Geraskina L.A., et al. Practical Cardioneurology. Moscow: IMA-PRESS; 2010 (In Russ.) [Суслина З.А., Фонякин А.В., Гераскина Л.А. и др. Практическая кардионеврология. М.: ИМА-ПРЕСС; 2010].
5. Merkle A.E., Sigurdsson S., Eiriksdottir G., et al. Association Between Unrecognized Myocardial Infarction and Cerebral Infarction on Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Neurol.* 2019;76(8):956-61. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.1226.
6. Merkle A.E., Diaz I., Wu X., et al. Duration of heightened ischemic stroke risk after acute myocardial infarction. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(22):e010782. DOI:10.1161/JAHA.118.010782.
7. Putaala J., Nieminen T. Stroke Risk Period After Acute Myocardial Infarction Revised. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(22):e011200. DOI:10.1161/JAHA.118.011200.
8. Harii E., Tisminetzky M., Lessard D., et al. Twenty-five-year (1986-2011) trends in the incidence and death rates of stroke complicating acute myocardial infarction. *Am J Med.* 2018;131(9):1086-94. DOI:10.1016/j.amjmed.2018.04.018.
9. O'Sullivan A.K., Rubin J., Nyambose J., et al. Cost estimation of cardiovascular disease events in the US. *Pharmacoeconomics.* 2011;29(8):693-704. DOI:10.2165/11584620-000000000-00000.
10. Budaj A., Flasincka K., Gore J.M., et al. Magnitude of and risk factors for in-hospital and postdischarge stroke in patients with acute coronary syndromes findings from a global registry of acute coronary events. *Circulation.* 2005;111(24):3242-7. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.104.512806.
11. Brammås A., Jakobsson S., Ulvenstam A., Moos T. Mortality after ischemic stroke in patients with acute myocardial infarction: predictors and trends over time in Sweden. *Stroke.* 2013;44(11):3050-5. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001434.
12. Okshina E.Yu., Loukianov M.M., Martsevich S.Yu., et al. Patients with History of Myocardial Infarction and Acute Cerebrovascular Accident in Clinical Practice: Demographic, Clinical Characteristics, Drug Treatment and Outcomes (Data of Outpatient and Hospital Registry REGION). *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2019;15(5):656-662 (In Russ.) [Окшина Е.Ю., Лукьянов М.М., Марцевич С.Ю., и др. Больные с сочетанием перенесенных инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения в клинической практике: демографические и клинико-анамнестические характеристики, медикаментозное лечение и исходы (данные амбулаторных и госпитального регистров РЕГИОН). *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2019;15(5):656-662]. DOI:10.20996/1819-6446-2019-15-5-656-662.
13. Nakaoka T., Sada T., Kira Y., et al. Risk factors for the complication of cerebral infarction in Japanese patients with acute myocardial infarction. *Jpn Heart J.* 1989;30(5):635-43. DOI:10.1536/jhj.30.635.

14. Komrad M.S., Coffey C.E., Coffey K.S., et al. Myocardial infarction and stroke. *Neurology*. 1984;34(11):1403-9. DOI:10.1212/wnl.34.11.1403.
15. Thompson P.L., Robinson J.S. Stroke after acute myocardial infarction: relation to infarct size. *Br Med J*. 1978;2(6135):457-9. DOI:10.1136/bmj.2.6135.457.
16. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group *Lancet*. 1988;2(8607):349-60. PMID: 2899772.
17. Maggioni A.P., Franzosi M.G., Santoro E., et al. The risk of stroke in patients with acute myocardial infarction after thrombolytic and antithrombotic treatment. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico II (GISSI-2), and The International Study Group. *N Engl J Med*. 1992;327(1):1-6. DOI:10.1056/NEJM199207023270101.
18. Averkov O.V., Pavlikova E.P., Tyulkina E.E. The place for systemic thrombolysis in modern reperfusion methods for myocardial infarction. *Russian Journal of Cardiology*. 2014;(9):77-83 (In Russ.) [Аверков О.В., Павликова Е.П., Тюлькина Е.Е. Место системного тромболитиза в современной реперфузионной терапии инфаркта миокарда. *Российский Кардиологический Журнал*. 2014;9(113):77-83]. DOI:10.15829/1560-4071-2014-9-77-83.
19. Spencer F.A., Gore J.M., Zarzebski J., et al. Trends (1986 to 1999) in the incidence and outcomes of in-hospital stroke complicating acute myocardial infarction (The Worcester Heart Attack Study). *The American Journal of Cardiology*. 2003;92(4):383-8. DOI:10.1001/archinte.168.19.2104.
20. Luo J., Li H., Qin X., et al. Increased risk of ischemic stroke associated with new-onset atrial fibrillation complicating acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2018;265:125-31. DOI:10.1016/j.ijcard.2018.04.096.
21. Witt B.J., Ballman K.V., Brown R.D. Jr., et al. The incidence of stroke after myocardial infarction: a meta-analysis. *Am J Med*. 2006;119(4):354.e1-9. DOI:10.1016/j.amjmed.2005.10.058.
22. Witt B.J., Brown R.D. Jr., Jacobsen S.J., et al. A community-based study of stroke incidence after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2005;143(11):785-92. DOI:10.7326/0003-4819-143-11-200512060-00006.
23. Ulvenstam A., Kajermo U., Modica A., et al. Incidence, Trends, and Predictors of Ischemic Stroke 1 Year After an Acute Myocardial Infarction. *Stroke*. 2014;45(11):3263-8. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.005770.
24. Hachet O., Guenancia C., Stamboul K., et al. Frequency and predictors of stroke after acute myocardial infarction: specific aspects of in-hospital and postdischarge events. *Stroke*. 2014;45(12):3514-20. DOI:10.1161/STROKEAHA.114.006707.
25. Li S., Peng Y., Wang X., et al. Cardiovascular events and death after myocardial infarction or ischemic stroke in an older Medicare population. *Clin Cardiol*. 2019;42(3):391-9. DOI:10.1002/clc.23160.
26. Moos T., Olofsson B.O., Stegmayr B., Eriksson P. Ischemic stroke. Impact of a recent myocardial infarction. *Stroke*. 1999;30(5):997-1001. DOI:10.1161/01.str.30.5.997.
27. Savchuk E.A., Shevchenko I.V., Savchuk O.M. Cardiogenic insults: causes, mechanisms of development, peculiarities of the current. *Krymskij Terapevicheskij Zhurnal*. 2018;(3):53-8 (In Russ.) [Савчук Е.А., Шевченко И.В., Савчук О.М. Кардиогенные инсульты: причины, механизмы развития, особенности течения. *Крымский Терпевтический Журнал*. 2018;(3):53-8].
28. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V. Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2019;16(1):6-31 (In Russ.) [Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Системные Гипертензии. 2019;16(1):6-31].
29. Bojcov S.A., Pogossova N.V., Bubnova M.G., et al. Cardiovascular prevention 2017. National guidelines. *Russ J Cardiol*. 2018;23(6):7-122 (In Russ.) [Бойцов С.А., Порогова Н.В., Бубнова М.Г., и др. Кардиоваскулярная профилактика 2017. Российские национальные рекомендации. *Российский Кардиологический Журнал*. 2018;23(6):7-122]. DOI:10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
30. Chen Z., Venkat P., Seyfried D., et al. Brain-heart interaction: cardiac complications after stroke. *Circ Res*. 2017;121(4):451-68. DOI:10.1161/CIRCRESAHA.117.311170.
31. Adams Jr H.P., Bendixen B.H., Kappelle L.J., et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke*. 1993;24(1):35-41. DOI:10.1161/01.str.24.1.35.
32. Amarenco P., Bogousslavsky J., Caplan L.R., et al. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2009;27(5):502-28. DOI:10.1159/000210433.
33. Ay H., Furie K.L., Singhal A., et al. An evidence-based causative classification system for acute ischemic stroke. *Ann Neurol*. 2005;58(5):688-97. DOI:10.1002/ana.20617.
34. Cronin L., Mehta S.R., Zhao F., et al. Stroke in relation to cardiac procedures in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: a study involving >18 000 patients. *Circulation*. 2001;104(3):269-74. DOI:10.1161/01.cir.104.3.269.
35. Kajermo U., Ulvenstam A., Modica A., et al. Incidence, trends, and predictors of ischemic stroke 30 days after an acute myocardial infarction. *Stroke*. 2014;45(5):1324-30. DOI:10.1161/STROKEAHA.113.001963.
36. Ferreira J.P., Gierd N., Gregson J., et al. stroke risk in patients with reduced ejection fraction after myocardial infarction without atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(7):727-35. DOI:10.1016/j.jacc.2017.12.011.
37. Jakobsson S., Graipe A., Huber D., et al. The risk of ischemic stroke after an acute myocardial infarction in patients with decreased renal function. *Cerebrovasc Dis*. 2014;37(6):460-9. DOI:10.1159/000363616.
38. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Diagnosis of latent forms of non-coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome patients. Is there any practical sense? *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2012;(1):12-6 (In Russ.) [Барбараш О.Л., Каштап В.В. Выявление латентного некоронарного атеросклероза у пациентов с острым коронарным синдромом. Есть ли смысл? *Комплексные Проблемы Сердечно-сосудистых Заболеваний* 2012;(1):12-6].
39. Hagström E., James S.K., Bertilsson M., et al. Growth differentiation factor-15 level predicts major bleeding and cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes: results from the PLATO study. *Eur Heart J*. 2016;37(16):1325-33. DOI:10.1093/eurheartj/ehv491.
40. Damulin I.V., Andreev D.A., Salpagarova Z.K. Cardioembolic stroke. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2015;(1):80-6 (In Russ.) [Дамулин И.В., Андреев Д.А., Салпагарова З.К. Кардиоэмболический инсульт. *Неврология, Нейропсихиатрия, Психосоматика*. 2015;(1):80-6]. DOI:10.14412/2074-2711-2015-1-80-86.
41. Delewi R., Zijlstra F., Piek J.J. Left ventricular thrombus formation after acutemyocardial infarction. *Heart*. 2012;98(23):1743-9. DOI:10.1136/heartjnl-2012-301962.
42. Nihoyannopoulos P., Smith G.C., Maseri A., Foale R.A. The natural history of left ventricular thrombus in myocardial infarction: a rationale in support of masterly inactivity. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(4):903-11. DOI:10.1016/0735-1097(89)90463-4.
43. Vecchio C., Chiarella F., Lupi G., et al. Left ventricular thrombus in anterior acute myocardial infarction after thrombolysis: a GISSI-2 connected study. *Circulation*. 1991;84(2):512-9. DOI:10.1161/01.cir.84.2.512.
44. Driesman A., Hyder O., Lang C., et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus after primary percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol*. 2015;38(10):590-7. DOI:10.1002/clc.22450.
45. Khoury S., Carmon S., Margolis G., et al. Incidence and outcomes of early left ventricular thrombus following ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Clin Res Cardiol*. 2017;106(9):695-701. DOI:10.1007/s00392-017-1111-4.
46. Bulluck H., Chan M.H.H., Paradies V., et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus by cardiovascular magnetic resonance in acute ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention: a meta-analysis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2018;20(1):72. DOI:10.1186/s12968-018-0494-3.
47. Phan J., Nguyen T., French J., et al. Incidence and predictors of left ventricular thrombus formation following acute ST-segment elevation myocardial infarction: A serial cardiac MRI study. *Int J Cardiol Heart Vasc*. 2019;24:100395. DOI:10.1016/j.ijcha.2019.100395.
48. Weinsaft J.W., Kim J., Medicherla C.B., et al. Echocardiographic algorithm for post-myocardial infarction LV thrombus: a gatekeeper for Thrombus evaluation by delayed enhancement CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016;9(5):505-15. DOI:10.1016/j.jcmg.2015.06.017.
49. Poss J., Desch S., Eitel C., et al. Left ventricular thrombus formation after st-segment-elevation myocardial infarction: insights from a cardiac magnetic resonance multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8(10):e003417. DOI:10.1161/CIRCIMAGING.115.003417.
50. Gellen B., Biele L., Logeart D., et al. timing of cardiac magnetic resonance imaging impacts on the detection rate of left ventricular thrombus after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10(11):1404-5. DOI:10.1016/j.jcmg.2016.12.006.
51. Meurin P., Brandao Carreira V., Dumaine R., et al. Incidence, diagnostic methods, and evolution of left ventricular thrombus in patients with myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction: a prospective multicenter study. *Am Heart J*. 2015;170(2):256-62. DOI:10.1016/j.ahj.2015.04.029.
52. Mir J.U., Raheel Jahangir J., Asfandyar Q., et al. Left ventricular thrombus in patients with acute anterior wall myocardial infarction. *J Ayub Med Coll Abbottabad*. 2014;26(4):491-5. PMID: 25672172.
53. Braga C.G., Ramos V., Martins J., et al. Impact of atrial fibrillation type during acute coronary syndromes: Clinical features and prognosis. *Rev Port Cardiol*. 2015;34(6):403-10. DOI:10.1016/j.repc.2015.01.010.
54. Schmitt J., Duray G., Gersh B.J., Hohnloser S.H. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J*. 2009;30(9):1038-45. DOI:10.1093/eurheartj/ehn579.
55. Podolecki T., Lenarczyk R., Kowalczyk J., et al. Effect of type of atrial fibrillation on prognosis in acute myocardial infarction treated invasively. *Am J Cardiol*. 2012;109(12):1689-93. DOI:10.1016/j.amjcard.2012.02.009.
56. Angeli F., Reboli G., Garofoli M., et al. Atrial fibrillation and mortality in patients with acute myocardial infarction: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(5):601-10. DOI:10.1007/s11886-012-0289-3.
57. Maagh P., Butz T., Wickenbrock I., et al. New-onset versus chronic atrial fibrillation in acute myocardial infarction: differences in short- and long-term follow-up. *Clin Res Cardiol*. 2011;100(2):167-75. DOI:10.1007/s00392-010-0227-6.
58. Zusman O., Amit G., Gilutz H., Zahger D. The significance of new onset atrial fibrillation complicating acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol*. 2012;101(1):17-22. DOI:10.1007/s00392-011-0357-5.
59. Bang C.N., Gislason G.H., Greve A.M., et al. New-onset atrial fibrillation is associated with cardiovascular events leading to death in a first time myocardial infarction population of 89,703 patients with long-term follow-up: a nationwide study. *J. Am. Heart Assoc*. 2014;3(1):e000382. DOI:10.1161/JAHA.113.000382.
60. Congo K.H., Belo A., Carvalho J., et al. New-onset atrial fibrillation in st-segment elevation myocardial infarction: predictors and impact on therapy and mortality. *Arq Bras Cardiol*. 2019;113(5):948-57. DOI:10.5935/abc.20190190.
61. Asanin M.R., Vasiljevic Z.M., Matic M.D., et al. The long-term risk of stroke in patients with acute myocardial infarction complicated with new-onset atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2009;32(8):467-70. DOI:10.1002/clc.20603.
62. Siu C.W., Jim M.H., Ho H.H., et al. Transient atrial fibrillation complicating acute inferior myocardial infarction: implications for future risk of ischemic stroke. *Chest*. 2007;132(1):44-9. DOI:10.1378/chest.06-2733.
63. Jabre P., Jouven X., Adnet F., et al. Atrial fibrillation and death after myocardial infarction: a community study. *Circulation*. 2011;123(19):2094-100. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.990192.

64. Kamel H., Bartz T.M., Elkind M.S.V., et al. Atrial cardiopathy and the risk of ischemic stroke in the CHS (Cardiovascular Health Study). *Stroke*. 2018;49(4):980-6. DOI:10.1161/STROKEAHA.117.020059.
65. Shiyovich A., Axelrod M., Gilutz H., Plakht Y. Early versus late new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction: differences in clinical characteristics and predictors. *Angiology*. 2019;70(10):921-8. DOI:10.1177/0003319719867542.
66. Iwakura K., Okamura A., Koyama Y., et al. Abstract 15315: Clinical Risk Factors for Onset of Atrial Fibrillation Early After Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2016;134:A15315.
67. Loeffen R., van Oerle R., Leers M.P., et al. Factor XIa and thrombin generation are elevated in patients with acute coronary syndrome and predict recurrent cardiovascular events. *PLoS One*. 2016;11(7):e0158355. DOI:10.1371/journal.pone.0158355.
68. Fioranelli M., Bottacchioli A.G., Bottacchioli F., et al. Stress and inflammation in coronary artery disease: a review psychoneuroendocrinology-based. *Front Immunol*. 2018;9:2031 DOI:10.3389/fimmu.2018.02031.
69. Nambiar V.K., Chalappurath D.R. Thrombotic tendencies in excess catecholamine states. In: Biogenic amines in neurotransmission and human disease, Ahmet Uçar, Intech Open. DOI:10.5772/intechopen.81929. Available from: <https://www.intechopen.com/books/biogenic-aminas-in-neurotransmission-and-human-disease/thrombotic-tendencies-in-excess-catecholamine-states>.
70. Hansson G.K., Libby P., Tabas I. Inflammation and plaque vulnerability. *J Intern Med*. 2015;278(5):483-93. DOI:10.1111/joim.12406.
71. Lombardo A., Biasucci L.M., Lanza G.A., et al. Inflammation as a possible link between coronary and carotid plaque instability. *Circulation*. 2004;109(25):3158-63. DOI:10.1161/01.CIR.0000130786.28008.56.
72. Ibanez B., James S., Agewall S., et al. 2017 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;39(2):119-77. DOI:10.1093/eurheartj/ehx393.
73. Kwok C.S., Kontopantelis E., Myint P.K., et al. Stroke following percutaneous coronary intervention: type-specific incidence, outcomes and determinants seen by the British Cardiovascular Intervention Society 2007-12. *Eur Heart J*. 2015;36(25):1618-28. DOI:10.1093/eurheartj/ehv113.
74. Moreyra A.E., Maniatis G.A., Gu H., et al. Frequency of stroke after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting (from an eleven-year statewide analysis). *Am J Cardiol*. 2017;119(2):197-202. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.046.
75. Myint P.K., Kwok C.S., Roffe C., et al. Determinants and outcomes of stroke following percutaneous coronary intervention by indication. *Stroke*. 2016;47(6):1500-7. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.012700.
76. Lund C., Nes R.B., Ugelstad T.P., et al. Cerebral emboli during left heart catheterization may cause acute brain injury. *Eur Heart J*. 2005;26(13):1269-75. DOI:10.1093/eurheartj/ehi148.
77. Gaudino M., Angiolillo D.J., Di Franco A., et al. Stroke after coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention: incidence, pathogenesis, and outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(13):e013032. DOI:10.1161/JAHA.119.013032.
78. Tian Y., Yang C., Liu H. CHA2DS2-VASc score as predictor of ischemic stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention. *Sci Rep*. 2017;7(1):11404. DOI:10.1038/s41598-017-11923-5.
79. Varmdal T., Janszky I., Bakken I.J., et al. Percutaneous Coronary Intervention as a Trigger for Stroke. *Am J Cardiol*. 2017;119(1):35-9. DOI:10.1016/j.amjcard.2016.09.012.
80. Hurlen M., Abdelnoor M., Smith P., et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2002;347(13):969-74. DOI:10.1056/NEJMoa020496.
81. Andreotti F., Testa L., Biondi-Zoccai G.G., Crea F. Aspirin plus warfarin compared to aspirin alone after acute coronary syndromes: an updated and comprehensive meta-analysis of 25,307 patients. *Eur Heart J*. 2006;27(5):519-26. DOI:10.1093/eurheartj/ehi485.
82. Homma S., Thompson J.L., Pulicino P.M., et al. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med*. 2012;366(20):1859-69. DOI:10.1056/NEJMoa1202299.
83. Le May M.R., Acharya S., Wells G.A., et al. Prophylactic warfarin therapy after primary percutaneous coronary intervention for anterior ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Interv*. 2015;8(1 Pt B):155-62. DOI:10.1016/j.jcin.2014.07.018.
84. Mega J.L., Braunwald E., Wiviott S.D., et al. Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med*. 2012;366(1):9-19. DOI:10.1056/NEJMoa1112277.
85. Eikelboom J.W., Connolly S.J., Bosch J., et al. Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1319-30. DOI:10.1056/NEJMoa1709118.
86. Mehra M.R., Vaduganathan M., Fu M., et al. A comprehensive analysis of the effects of rivaroxaban on stroke or transient ischaemic attack in patients with heart failure, coronary artery disease, and sinus rhythm: the COMMANDER HF trial. *Eur Heart J*. 2019;40(44):3593-602. DOI:10.1093/eurheartj/ehz427.
87. O'Gara P.T., Kushner F.G., Ascheim D.D., et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127(4):e362-425. DOI:10.1161/CIR.0b013e3182742cf6.
88. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M., et al. Executive summary: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: american college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141(2 Suppl):7S-47S. DOI:10.1378/chest.141253.
89. Bastian A., Grenier M.E., Matteau A., et al. Prevention of left ventricular thrombus formation and systemic embolism after anterior myocardial infarction: a systematic literature review. *Can J Cardiol*. 2017;33(10):1229-36. DOI:10.1016/j.cjca.2017.07.479.
90. Tardif J.C., Kouz S., Waters D.D., et al. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine After Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497-505. DOI:10.1056/NEJMoa1912388.

About authors / Сведения об авторах:

Зыков Михаил Валерьевич [Mikhail V. Zikov]

eLibrary SPIN: 3357-1829. ORCID: 0000-0003-0954-9270

Буцев Вадим Вячеславович [Vadim V. Butsev]

eLibrary SPIN: 9729-632. ORCID: 0000-0001-5508-5118

Сулейманов Рафаэль Ринатович [Rafael R. Suleymanov]

ORCID: 0000-0001-7860-1976