

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-3-134-142>

Локальный фибринолиз гипертензивных путаменальных гематом препаратом Фортелизин

Контакты:

Роман Юрьевич

Крячев

roma.kryachev@mail.ruВ.Г. Дашьян¹, А.С. Никитин¹, Р.Ю. Крячев¹, С.Я. Запесоцкая¹, А.М. Семенов², С.С. Маркин²,
О.В. Левченко¹¹ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; Россия, 127006 Москва, ул. Долгоруковская, 4;²ООО «СупраГен»; Россия, 119270 Москва, ул. Лужнецкая наб., 6, стр. 1

Представлены первые результаты хирургического лечения пациентов с гипертензивными путаменальными гематомами методом пункционной аспирации и локального фибринолиза с использованием российского препарата Фортелизин. Продemonстрирована эффективность данного препарата. У пациентов с внутримозговыми гематомами объемом от 40 до 55 см³ в течение 36–72 ч удалось эвакуировать от 87,5 до 100 % объема гематомы. Требуется дальнейшие исследования по определению оптимальной дозировки препарата и схемы проведения фибринолиза.

Ключевые слова: внутримозговая гематома, пункционная аспирация, локальный фибринолиз, Фортелизин

Для цитирования: Дашьян В.Г., Никитин А.С., Крячев Р.Ю. и др. Локальный фибринолиз гипертензивных путаменальных гематом препаратом Фортелизин. Нейрохирургия 2025;27(3):134–42.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-3-134-142>

Local fibrinolysis of hypertensive putaminal hematomas using Fortelyzin

V.G. Dashyan¹, A.S. Nikitin¹, R.Yu. Kryachev¹, S.Ya. Zapesotskaya¹, A.M. Semenov², S.S. Markin², O.V. Levchenko¹¹Russian University of Medicine, Ministry of Health of Russia; 4 Dolgorukovskaya St., Moscow 127006, Russia;²Supragen LLC; Bld. 1, 6 Luzhnetskaya Naberezhnaya St., Moscow 119270, Russia

Contacts: Roman Yuryevich Kryachev roma.kryachev@mail.ru

The first results of surgical treatment of patients with hypertensive putaminal hematomas using puncture aspiration and local fibrinolysis with Russian medication Fortelyzin are presented. Efficacy of this medication is demonstrated. In patients with intracerebral hematomas of volume between 40 and 55 cm³, 87.5 to 100 % of hematoma volume were evacuated in 36–72 h. Further studies for determination of optimal dose and fibrinolysis scheme are necessary.

Keywords: intracerebral hematoma, puncture aspiration, local fibrinolysis, Fortelyzin

For citation: Dashyan V.G., Nikitin A.S., Kryachev R.Yu. et al. Local fibrinolysis of hypertensive putaminal hematomas using Fortelyzin. Neurokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2025;27(3):134–42.

DOI: <https://doi.org/10.63769/1683-3295-2025-27-3-134-142>

ВВЕДЕНИЕ

Хирургические вмешательства, выполняемые для лечения геморрагического инсульта, принято разделять на открытые (путем краниотомии и энцефалотомии) и пункционные (эндоскопическая аспирация, пункционная аспирация с фибринолизом или без него). Наиболее распространенным методом удаления субкортикальных внутримозговых гематом (ВМГ) остается открытая операция; при удалении глубоких

кровоизлияний, в том числе вентрикулярных, обоснованно используют менее инвазивные пункционные методы [1]. В последние годы все более широкое распространение получает метод эндоскопической аспирации ВМГ. Однако быстрота удаления ВМГ эндоскопом толщиной 5–8 мм, к сожалению, пока не стала альтернативой более длительному фибринолизу, но осуществляемому через катетер толщиной 2–3 мм. И дело не только в меньшей травматичности использования

менее крупного инструмента. Одной из причин этого является особая специфика эндоскопических внутримозговых манипуляций в условиях parenхиматозного или вентрикулярного кровоизлияния [2]. Трудности обзора, аспирации плотных свертков крови и гемостаза при удалении ВМГ с помощью эндоскопической техники признаны основными негативными сторонами этого вида операции и основными причинами, тормозящими более широкое тиражирование метода эндоскопической аспирации ВМГ [3].

Метод пункционной аспирации и локального фибринолиза гипертензивных ВМГ хорошо известен с 80-х годов XX в. и с успехом применяется до настоящего времени [4–6]. Для лизиса ВМГ используют различные фибринолитики. В России по различным причинам в настоящее время нет препарата, сертифицированного для интратекального применения. Это существенно ограничивает количество минимально инвазивных операций при глубинных ВМГ. При необходимости проведения локального фибринолиза у нейрохирургических пациентов по жизненным показаниям в отдельных случаях используют фибринолитики, разрешенные для внутривенного или внутриартериального применения [7]. В соответствии с распоряжением Правительства России от 16.05.2022 № 1180-р это допустимо при заболеваниях системы кровообращения с кодом I00–I99 по Международной классификации болезней 10-го пересмотра, к которым относится и геморрагический инсульт.

Некоторое время назад в России был создан и зарегистрирован как лекарственный препарат для медицинского применения Фортелизин® (регистрационное удостоверение ЛП-001941 от 18.12.2012) — рекомбинантный белок, содержащий аминокислотную последовательность стафилокиназы, применяющийся для лечения больных с инфарктом миокарда. В октябре 2020 г. Минздрав России утвердил обновленную инструкцию по медицинскому применению препарата Фортелизин, дополнив ее новым показанием: ишемический инсульт (в первые 4,5 ч после возникновения симптомов заболевания). С 2015 г. по настоящее время Фортелизин входит в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (распоряжение Правительства России от 30.12.2014 № 2782-р). Эффективность и безопасность препарата при внутрисосудистом использовании была показана в исследованиях ФРИДОМ1 (2017 г.), ФРИДА (2022 г.), ФОРПЕ (2022 г.), а при интратекальном применении — в исследовании В.В. Крылова и соавт. (2019 г.), посвященном использованию дренирования цереброспинальной жидкости из субарахноидального пространства в сочетании с интратекальным фибринолизом для профилактики развития симптомного сосудистого спазма при аневризматическом субарахноидальном кровоизлиянии [8–11]. С учетом этих данных мы сочли возможным по жизненным показаниям

применить его для лизиса и эвакуации гипертензивных ВМГ.

Цель работы — оценить эффективность Фортелизина при локальном фибринолизе гипертензивных ВМГ.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Д., 69 лет, 28.11.2022 доставлен в неврологическое отделение больницы по месту жительства в бессознательном состоянии. Из анамнеза: страдает гипертонической болезнью. При обследовании выявлена путаменальная гематома слева.

После восстановления уровня бодрствования до умеренного оглушения, 02.12.2022 пациент переведен в Клинический медицинский центр Российского университета медицины для хирургического лечения.

При поступлении: состояние тяжелое; дыхание самостоятельное; артериальное давление (АД) — 155/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) — 52/мин; уровень бодрствования — умеренное оглушение, 14 баллов по шкале комы Глазго; правосторонняя гемиплегия; моторная афазия. При компьютерной томографии (КТ) головного мозга выявлены острая путаменальная гематома слева объемом 55 см³, поперечная дислокация мозга вправо — 5 мм (рис. 1).

После проведения консилиума по вопросу обоснованности назначения препаратов off-label по жизненным показаниям принято решение о выполнении пациенту



Рис. 1. Компьютерная томография головного мозга пациента Д. Острая путаменальная гематома слева — 55 см³; поперечная дислокация мозга вправо — 5 мм

Fig. 1. Computed tomography of the brain of a male patient D. Acute putaminal hematoma on the left 55 cm³; transtentorial herniation to the right 5 mm

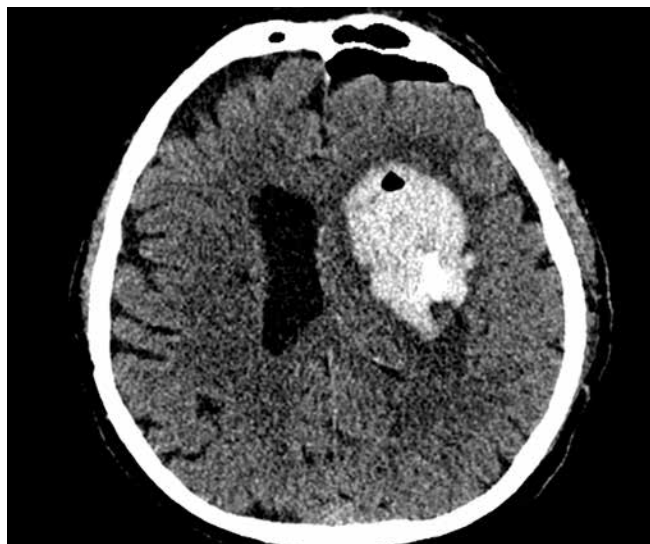


Рис. 2. Компьютерная томография головного мозга пациента Д. в аксиальной проекции: объем гематомы – 45 см³; поперечная дислокация вправо – 3 мм; катетер расположен в полости гематомы

Fig. 2. Computed tomography of the brain of a male patient D., axial projection: hematoma volume 45 cm³; transtentorial herniation to the right 3 mm; catheter is located in the hematoma cavity

пункционной аспирации и локального фибринолиза гематомы препаратом Фортелизин. Под общей анестезией, с использованием безрамной нейронавигации через тrefи-национное отверстие в области полюса лобной доли гематома пунктирована рентгеноконтрастным катетером толщиной 2,5 мм. Аспирировано 12 мл крови. Пациент экстубирован в операционной, транспортирован в кабинет КТ для контроля положения катетера (рис. 2).

Пациент транспортирован в отделение реанимации, где ему проведено 1-е введение Фортелизина в дозировке 3 мг. Через 1 ч после 1-го введения аспирировано 9 мл геморрагического содержимого темно-вишневого цвета и введено 2 мг Фортелизина. Через 1 ч 30 мин после 2-го введения эвакуировано 20 мл темно-вишневого содержимого и выполнена КТ головного мозга (рис. 3).

В последующие 48 ч пациенту еще дважды вводили Фортелизин в дозировке 3 мг и 2 мг и аспирировали геморрагическое содержимое. Во время и после проведения фибринолиза патологических изменений в лабораторных показателях крови не выявлено. На фоне проводимого лечения отмечены нарастание мышечной силы в конечностях до 2 баллов, уменьшение выраженности нарушений речи (рис. 4).

На 6-е сутки после операции пациент переведен в нейрохирургическое отделение, где продолжена консервативная терапия. На 18-е сутки от момента поступления пациент выписан на реабилитационное лечение. Радикальность эвакуации ВМГ составила 95 %.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент Б., 40 лет, за 4 дня до поступления в лечебное учреждение отметил слабость в левых

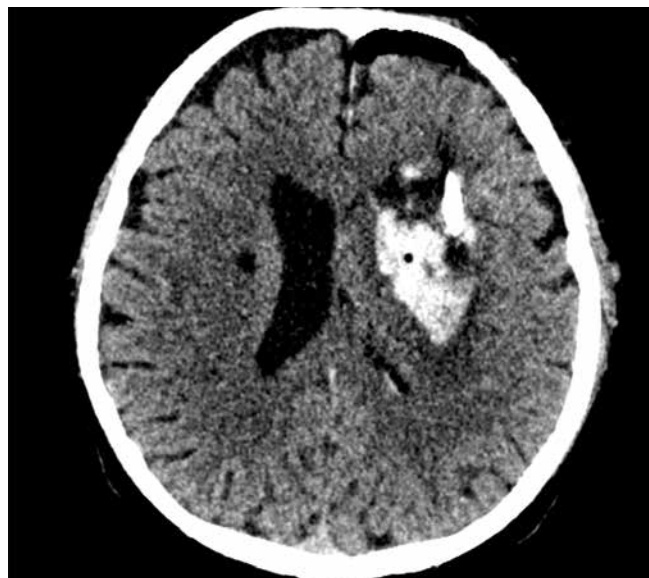


Рис. 3. Компьютерная томография головного мозга пациента Д. в аксиальной проекции в 1-е сутки проведения фибринолиза: объем гематомы – 38 см³; поперечная дислокация вправо – 2 мм; катетер расположен в полости гематомы

Fig. 3. Computed tomography of the brain of a male patient D., axial projection, during day 1 of fibrinolysis: hematoma volume 38 cm³; transtentorial herniation to the right 2 mm; catheter is located in the hematoma cavity

конечностях, на фоне которой упал и самостоятельно подняться не мог. Страдает гипертонической болезнью с подъемом АД до 170/100 мм рт. ст.

Госпитализирован в городскую больницу по месту жительства, где при КТ головного мозга выявлена острая путаменальная гематома справа объемом 45 см³. Переведен в университетскую клинику для хирургического лечения.

При поступлении: состояние тяжелое; дыхание самостоятельное; АД – 150/80 мм рт. ст., ЧСС – 57/мин; уровень бодрствования – умеренное оглушение, 13 баллов по шкале комы Глазго; левосторонняя гемиплегия, гемигипостезия и гемиянопия. Пациенту выполнена КТ головного мозга, при которой выявлены острая путаменальная гематома справа объемом 40 см³, поперечная дислокация мозга влево – 6 мм (рис. 5).

С учетом молодого возраста пациенту выполнена церебральная ангиография, при которой сосудистых мальформаций не выявлено. После дообследования и проведения врачебного консилиума на 6-е сутки от момента кровоизлияния пациенту выполнено дренирование путаменальной гематомы со стороны полюса лобной доли. Интраоперационно аспирировано 3 мл крови. После контроля положения катетера по данным КТ начат фибринолиз, который длился около 72 ч и в процессе которого пациенту 5 раз вводили препарат Фортелизин общей дозировкой 10 мг (рис. 6).

На 5-е сутки от начала фибринолиза пациент был переведен в нейрохирургическое отделение. На фоне проводимого лечения отмечено нарастание мышечной силы

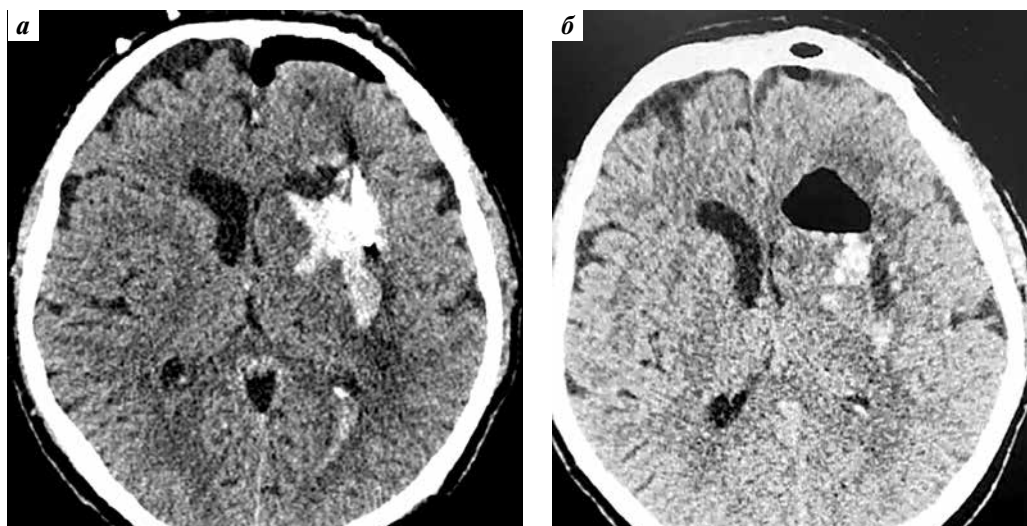


Рис. 4. Компьютерная томография головного мозга пациента Д. в аксиальной проекции: а – 48 ч от начала фибринолиза: объем гематомы – 10 см³; дислокации нет; б – 72 ч от начала фибринолиза: объем гематомы – 3 см³; дислокации нет; катетер удален

Fig. 4. Computed tomography of the brain of a male patient D., axial projection: а – 48 h from the start of fibrinolysis: hematoma volume 10 cm³; no herniation; б – 72 h from the start of fibrinolysis: hematoma volume 3 cm³; no herniation; catheter removed



Рис. 5. Компьютерная томография головного мозга пациента Б. в аксиальной проекции: острая путаменальная гематома справа – 40 см³; поперечная дислокация мозга – 6 мм

Fig. 5. Computed tomography of the brain of a male patient B., axial projection: acute putamenal hematoma on the right, 40 cm³; transtentorial herniation of the brain 6 mm

в конечностях на 1 балл. Радикальность эвакуации гематомы составила 87,5 %.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 3

Пациент К., 41 года, утром 07.09.2023 не смог самостоятельно подняться после сна из-за слабости

в правых конечностях, нарушилась речь. Был доставлен в областную больницу по месту жительства, где при КТ головного мозга выявлено острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в бассейне левой средней мозговой артерии: атеротромботический подтип по TOAST, ASPECTS 7. По данным ангиографии выявлена окклюзия М1-сегмента левой средней мозговой артерии, другой сосудистой патологии не обнаружено.

Выполнена эндоваскулярная тромбоэкстракция с восстановлением кровотока по пораженной артерии. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений. 10.09.2023 при выполнении КТ головного мозга выявлены внутримозговое кровоизлияние в левое полушарие, латеральная дислокация срединных структур. На 5-е сутки от начала заболевания пациент переведен в университетскую клинику для хирургического лечения.

При поступлении: состояние тяжелое; дыхание самостоятельное; АД – 130/85 мм рт. ст.; ЧСС – 72/мин; отклонений в показателях свертываемости крови не выявлено; бодрствование не нарушено, 15 баллов по шкале комы Глазго; правосторонняя гемиплегия; моторная афазия. При КТ головного мозга выявлены острая путаменальная гематома слева объемом 53 см³, поперечная дислокация мозга вправо – 6 мм (рис. 7).

После консилиума пациенту выполнено дренирование путаменальной гематомы доступом через лобную долю. В ходе операции аспирировано <2 мл крови. После контроля расположения катетера начат фибринолиз. За 24 ч проведено 4 введения Фортелизина общей дозировкой 10 мг с аспирацией лизированной крови. После последнего введения аспирацию проводили 2 раза – через 7 и 10 ч (рис. 8).

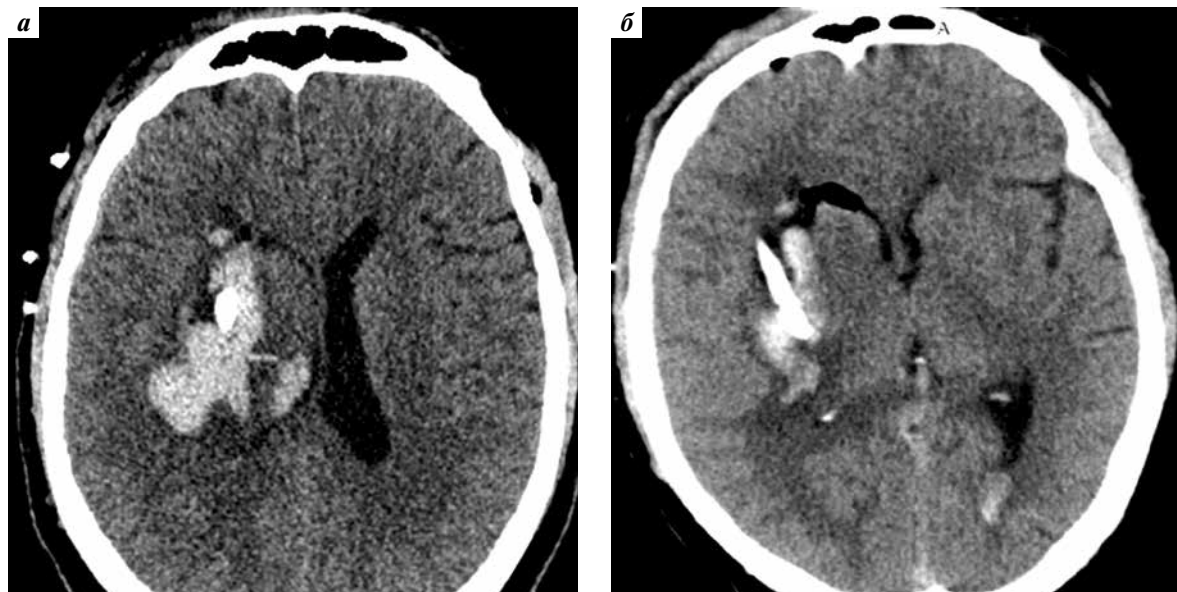


Рис. 6. Компьютерная томография головного мозга пациента Б. в аксиальной проекции: а – 48 ч от начала фибринолиза: объем гематомы – 17 см³; поперечная дислокация – 3 мм; катетер в полости внутримозговой гематомы; б – 72 ч после начала фибринолиза: объем гематомы – 5 см³; дислокации нет

Fig. 6. Computed tomography of the brain of a male patient B., axial projection: а – 48 h from the start of fibrinolysis: hematoma volume 17 cm³; transtentorial herniation 3 mm; catheter in the cavity of the intracerebral hematoma; б – 72 h after the start of fibrinolysis: hematoma lysis 5 cm³; no herniation



Рис. 7. Компьютерная томография головного мозга пациента К. в аксиальной проекции: острая путаменальная гематома слева – 53 см³; поперечная дислокация – 6 мм; внутривентрикулярное кровоизлияние 5 см³

Fig. 7. Computed tomography of the brain of a male patient K., axial projection: acute putaminal hematoma on the left 53 cm³; transtentorial herniation 6 mm; intraventricular hemorrhage 5 cm³

В послеоперационном периоде отмечена положительная динамика в виде нарастания мышечной силы в парализованных конечностях на 1 балл, частичного регресса речевых нарушений. На 7-е сутки от начала фибриноли-

за пациент переведен на реабилитационное лечение. Радикальность эвакуации ВМГ составила 100 %.

ОБСУЖДЕНИЕ

Нормальное позиционирование катетера, которым пунктируют ВМГ, возможно при использовании навигации. От правильного расположения катетера зависит эффективность процесса фибринолиза. При наличии технической возможности выполнения адекватной пункции ВМГ само вмешательство и процесс фибринолиза становятся рутинными манипуляциями, осуществимыми в любом профильном нейрохирургическом стационаре. В отличие от эндоскопической аспирации ВМГ, не требуется даже освоения специфических навыков, процесс сводится к подбору схемы фибринолиза и дозировок препарата, а также регулярному КТ-контролю.

Локальный фибринолиз гипертензивных ВМГ впервые применен К. Matsumoto и соавт. в 1984 г. Для лизиса и аспирации ВМГ они использовали урокиназу в разовой дозировке 6000 IU с интервалом введения 6–12 ч [4].

В России первые исследования метода локального фибринолиза гипертензивных ВМГ начаты в 1997 г. А.С. Сарибекяном и соавт. С течением времени разработанная в НИИ экспериментальной кардиологии на основе рекомбинантной проурокиназы лекарственная композиция Пуроплазан была успешно применена авторами при локальном фибринолизе ВМГ у 275 больных [12]. Разовая дозировка препарата составляла 50 000 ед. К сожалению, Пуроплазан, специально предназначенный для использования при хирургическом

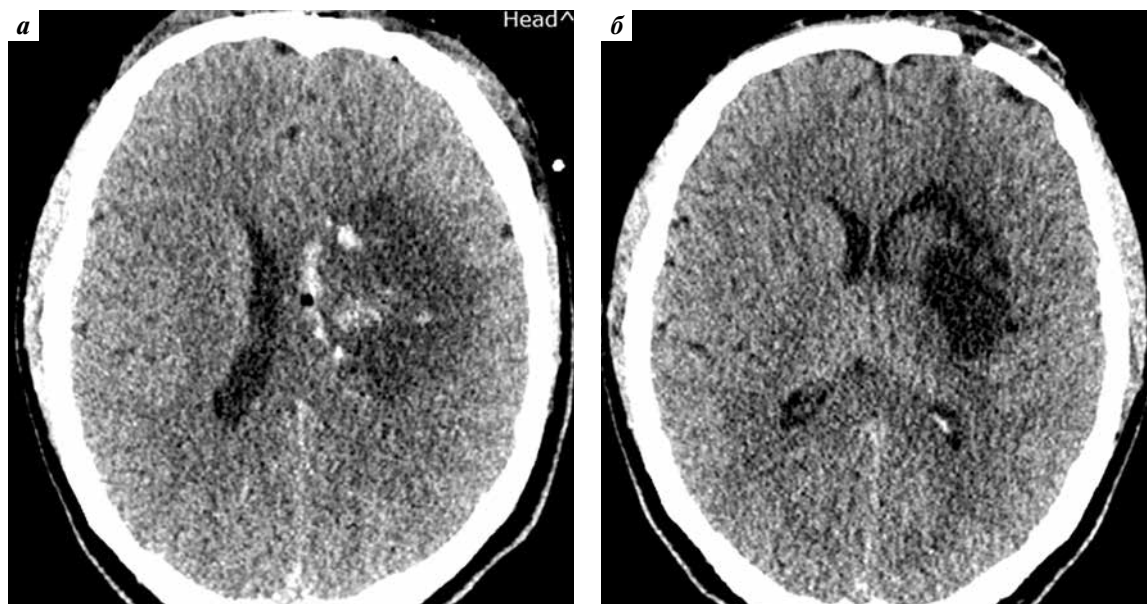


Рис. 8. Компьютерная томография головного мозга пациента К. в аксиальной проекции: а – 36 ч после начала фибринолиза: поперечная дислокация – 4 мм; б – 7-е сутки от начала фибринолиза: тотальный лизис гематомы; поперечная дислокация – 2 мм

Fig. 8. Computed tomography of the brain of a male patient K., axial projection: a – 36 h after the start of fibrinolysis: transverse dislocation 4 mm; б – day 7 after the start of fibrinolysis: total lysis of the hematoma; transtentorial herniation 2 mm

лечении гипертензивных ВМГ, после окончания клинических испытаний не попал в аптечную сеть.

Пока проходило клиническое испытание Пуролазана, для фибринолиза гипертензивных гематом российские нейрохирурги успешно использовали отечественные и зарубежные тромболитики, разрешенные к внутрисосудистому применению, – стрептокиназу, урокиназу, проурокиназу и Актилизе. Предлагались разные протоколы введения и дозировки препаратов. В клинические рекомендации 2022 г. по лечению больных с геморрагическим инсультом вошли следующие дозировки для однократного введения: 5–60 тыс. МЕ урокиназы, 50–100 тыс. МЕ проурокиназы. В большинстве отечественных и зарубежных публикаций длительность локального фибринолиза редко превышала 72 ч [5, 7, 13–17]. Сейчас при невозможности повсеместного использования локального фибринолиза для удаления глубоких ВМГ нейрохирурги вынуждены либо переходить полностью на эндоскопическую аспирацию, либо возвращаться к травматичным открытым операциям.

Фортелизин относится к так называемой группе фибринселективных тромболитиков (фибринолитиков). Действующим началом препарата является субстанция фортеплазы, представляющая собой однопептидную молекулу, состоящую из 138 аминокислот, с молекулярной массой 15,5 кДа. Фортеплаза активирует плазминоген с образованием стехиометрического комплекса в соотношении 1:1. Фортеплаза реагирует только с плазминогеном, связанным с частично деградированным фибрином, находящимся в области тром-

ба (так называемым γ -плазминогеном), и не взаимодействует с плазминогеном в системном кровотоке, что объясняет ее высокую фибринселективность. Механизм фибринолитического действия фортеплазы обусловлен ее первоначальным связыванием с плазмином, находящимся на фибриновом сгустке, с последующей активацией γ -плазминогена и образованием тройного комплекса фортеплаза – плазмин – плазминоген, который лизирует (растворяет) фибриновые сгустки в тромбе. Благодаря указанному фибринселективному механизму действия отсутствует зависимость дозы препарата Фортелизин от массы тела пациента. Фибринселективность субстанции фортеплазы обусловлена также высокой скоростью нейтрализации его комплекса с плазмином в плазме крови по сравнению с тромбом, поэтому фибринолитический эффект не сопровождается снижением уровня фибриногена крови. При применении препарата Фортелизин в крови не образуются нейтрализующие антистафилокиназные антитела в связи с проведенными заменами аминокислот в иммунодоминантном эпитопе нативной стафилокиназы. В редких случаях может наблюдаться транзитное образование антител к препарату Фортелизин (в низких титрах).

Нашим пациентам дозировку Фортелизина подбирали эмпирически с учетом рекомендаций разработчиков относительно активности препарата и длительности его фармакологического действия. Исходя из опыта внутрисосудистого применения препарата предполагалось, что лизис ВМГ должен происходить очень быстро – за 1–2 введения. Учитывали, что действие

препарата — кратковременное, и через 1–1,5 ч непосредственно лизис прекращается. Решили начать с условно небольшой дозировки и оценить ее эффективность. Чередование нами размера дозировки 3 и 2 мг (3 и 2 мл объема) было обусловлено формой выпуска препарата: 5 мг сухого препарата необходимо растворить в 5 мл раствора.

Схемы введения препаратов, ранее применявшихся для локального фибринолиза при гематомах разного объема и плотности, по сути, тоже подбирались интуитивно. В наших предыдущих работах, посвященных локальному фибринолизу, мы старались придерживаться строгих временных интервалов между введением препаратов и аспирацией лизированной крови. Соблюдали экспозицию нахождения фибринолитика в полости гематомы — 6 ч [15, 17]. О.Р. Teernstra и соавт. придерживались подобной схемы в своем наиболее авторитетном исследовании локального фибринолиза ВМГ SICHPA [5]. Другие авторы вводили препарат каждые 12 ч [4, 12]. При этом фибринолитики в указанных исследованиях были разные. Мы давно убедились в том, что предугадать течение и продолжительность фибринолиза каждой конкретной гематомы нельзя, поэтому на практике процесс лизиса приходится контролировать только по данным визуализации.

У всех наших пациентов удалось добиться тотального или субтотального удаления гематомы в сроки от 36 до 72 ч. Оптимальной считается радикальность эвакуации >70 % [5, 17]. У нас создалось впечатление, что в начале процесса фибринолиза лизис свертков крови происходил не так интенсивно, как в последующие дни. По крайней мере высокоплотная часть ВМГ по данным КТ менялась незначительно. Радикальное уменьшение размеров ВМГ происходило после 1-х суток фибринолиза, и на завершающих этапах после последнего введения препарата можно было

аспиратором лизат 2–3 раза уже без введения фибринолитика. В итоге реальная интенсивность фибринолиза при указанной дозировке препарата отличалась от предполагаемой первоначально. Возможно, для ускорения процесса требуется большая дозировка препарата на 1 введение, по крайней мере в начале фибринолиза. Тем не менее и при той дозировке, с которой мы начали применение препарата, гематомы удалось эвакуировать вполне успешно, не выходя за принятые временные рамки продолжительности процесса. Несомненно, что схема локального фибринолиза ВМГ Фортелизином требует дальнейшей разработки.

Наряду с демонстрацией работоспособности нового фибринолитика представленные наблюдения убедили нас в том, что, несмотря на имеющиеся вопросы, возвращение локального фибринолиза внутримозговых кровоизлияний в арсенал методов хирургического лечения геморрагического инсульта возможно и необходимо, так как и операция, и процесс фибринолиза легко тиражируемы. Как показала практика, он проще внедряется, чем эндоскопия, и гораздо менее травматичен, чем открытое вмешательство, особенно при глубокой локализации ВМГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первый опыт применения Фортелизина в качестве фибринолитика при пункционной аспирации и локальном фибринолизе гипертензивных путаменальных гематом нам представляется удачным. Продолжительность фибринолиза имевшихся ВМГ не превысила известных безопасных параметров, а радикальность приближалась к наилучшей. Подбор оптимальных дозировки и схемы введения препарата является делом времени и, несомненно, ускорит и упростит процесс удаления ВМГ.

Литература | References

1. Дашьян В.Г., Годков И.М., Природов А.В. и др. Открытая и мини-инвазивная хирургия внутримозговых гипертензивных гематом. Анализ результатов лечения 500 пациентов. Нейрохирургия 2021;23(4):33–43. DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-4-33-43
Dashyan V.G., Godkov I.M., Priodov A.V. et al. Open and minimally invasive surgery for hypertensive intracranial hemorrhages. Surgery outcomes of 500 patients. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2020;23(4):33–43. (In Russ.). DOI: 10.17650/1683-3295-2021-23-4-33-43
2. Дашьян В.Г., Годков И.М. Эндоскопическая хирургия гипертензивных внутримозговых и внутрижелудочковых гематом: варианты техники. Нейрохирургия 2020;22(2):83–9. DOI: 10.17650/1683-3295-2020-22-2-83-89
Dashyan V.G., Godkov I.M. Endoscopic surgery of hypertensive intracerebral and intraventricular hemorrhages: variants of the technique. Neyrokhirurgiya = Russian Journal of Neurosurgery 2020;22(2):83–9. (In Russ.).
3. Годков И.М. Эндоскопическая хирургия геморрагического инсульта. Автореф. дис. ... д.м.н. М., 2023. 42 с.
Godkov I.M. Endoscopic surgery of hemorrhagic stroke. Abstract of dis. ... doct. med. sci. Moscow, 2023. 42 p. (In Russ.).
4. Matsumoto K., Hondo H. CT-guided stereotactic evacuation of hypertensive intracerebral hematomas. J Neurosurg 1984;61(3):440–8. DOI: 10.3171/jns.1984.61.3.0440
5. Teernstra O.P., Evers S.M., Lodder J. et al. Multicenter randomized controlled trial. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA). Stroke 2003;34(4):968–74. DOI: 10.1161/01.STR.0000063367.52044.40
6. Годков И.М., Дашьян В.Г. Сравнение результатов хирургического и консервативного лечения больных с супратенториальными гипертензивными внутримозговыми гематомами. Новый взгляд на известные ранее рандомизированные исследования. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2021;15(1):71–9. DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.9

- Godkov I.M., Dashyan V.G. Comparison of the results of surgical and conservative treatment of patients with supratentorial hypertensive intracerebral hematomas. A new look at previously known randomized studies. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii* = *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2021;15(1):71–9. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2021.1.9
7. Крылов В.В., Буров С.А., Дашьян В.Г., Галанкина И.Е. Метод локального фибринолиза в хирургии нетравматических внутричерепных кровоизлияний. *Вестник Российской академии медицинских наук* 2013;68(7):24–31. DOI: 10.15690/vramn.v68i7.708
 - Krylov V.V., Burov S.A., Dashyan V.G., Galankina I.E. The method of local fibrinolysis in the surgery of non-traumatic intracranial hemorrhages. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskih nauk* = *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences* 2013;68(7):24–31. (In Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v68i7.708
 8. Марков В.А., Дупляков Д.В., Константинов С.Л. и др. Фортелизин® в сравнении с Метализе® при инфаркте миокарда с подъемом сегмента ST: результаты многоцентрового рандомизированного исследования ФРИДОМ1. *Кардиологический вестник* 2017;14(3):52–9. DOI: 10.15690/vramn.v68i7.708
 - Markov V.A., Duplyakov D.V., Konstantinov S.L. et al. Fortelizin® versus Metализе® in ST-segment elevation myocardial infarction: results of the multicenter randomized study FRIDOM1. *Kardiologicheskiy vestnik* = *Russian Cardiology Bulletin* 2017;14(3):52–9. (In Russ.).
 9. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Шамалов Н.А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа – новый тромболитический препарат в лечении ишемического инсульта (результаты исследования ФРИДА). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022;122(7):56–65. DOI: 10.17116/jnevro202212207156
 - Gusev E.I., Martynov M.Yu., Shamalov N.A. et al. Nonimmunogenic staphylokinase in the treatment of acute ischemic stroke (FRIDA trial results). *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* = *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2022;122(7):56–65. (In Russ., In Engl.). DOI: 10.17116/jnevro202212207156
 10. Кириенко А.И., Яровая Е.Б., Куценко В.А. и др. Неиммуногенная стафилокиназа в сравнении с алтеплазой у пациентов с массивной ТЭЛА: протокол многоцентрового открытого рандомизированного сравнительного клинического исследования ФОРПЕ. *Флебология* 2022;16(2):114–21. DOI: 10.17116/flebo202216021114
 - Kirienko A.I., Yarovaia E.B., Kutsenko V.A. et al. Non-immunogenic staphylokinase vs alteplase in patients with massive pulmonary embolism: the protocol of a multiple-center open-label randomized trial FORPE. *Flebologiya* = *Journal of Venous Disorders* 2022;16(2):114–21. (In Russ.). DOI: 10.17116/flebo202216021114
 11. Крылов В.В., Природов А.В., Титова Г.П. и др. Методы профилактики сосудистого спазма и отсроченной ишемии головного мозга у пациентов с массивным субарахноидальным кровоизлиянием вследствие разрыва аневризм сосудов головного мозга. *Нейрохирургия* 2019;21(1):12–26.
 - Krylov V.V., Prirodov A.V., Titova G.P. et al. Prevention of cerebral vasospasm and delayed cerebral ischemia in patients with massive aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurokhirurgiya* = *Russian Journal of Neurosurgery* 2019;21(1):12–26. (In Russ.).
 12. Сарибекян А.С. Хирургическое лечение геморрагического инсульта методом пункционной аспирации и локального фибринолиза. М.: ИЦ «Летопись», 2009. 288 с.
 - Saribekyan A.S. Surgical treatment of hemorrhagic stroke by puncture aspiration and local fibrinolysis. Moscow: Letopis, 2009. 288 p. (In Russ.).
 13. Пилипенко Ю.В., Элиава Ш.Ш., Шехтман О.Д., Хейреддин А.С. Локальный фибринолиз нетравматических внутримозговых и желудочковых кровоизлияний. *Журнал «Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко»* 2012;76(6):3–13.
 - Pilipenko Yu.V., Éliava Sh.Sh., Shekhtman O.D., Kheireddin A.S. Local fibrinolysis in treatment of non-traumatic intracerebral hematomas and ventricular hemorrhages. *Zhurnal Voprosy neurokhirurgii im. N.N. Burdenko* = *Burdenko's Journal of Neurosurgery* 2012;76(6):3–13. (In Russ.).
 14. Елфимов А.В., Ключевский В.В., Филиппов И.В. Анализ результатов удаления осложненных спонтанных внутримозговых гематом с использованием фибринолитиков. Материалы IV Международного симпозиума «Новые технологии в нейрохирургии». СПб., 2004. С. 114–115.
 - Yelfimov A.V., Klyuchevsky V.V., Filippov I.V. Analysis of the results of removal of complicated spontaneous intracerebral hematomas using fibrinolytics. *Proceedings of the IV International Symposium "New Technologies in Neurosurgery"*. Saint Petersburg, 2004. Pp. 114–115. (In Russ.).
 15. Крылов В.В., Буров С.А., Галанкина И.Е., Дашьян В.Г. Пункционная аспирация и локальный фибринолиз в хирургии внутричерепных кровоизлияний. М.: Авторская Академия; Товарищество научных изданий КМК, 2009. 160 с.
 - Krylov V.V., Burov S.A., Galankina I.E., Dashyan V.G. Puncture aspiration and local fibrinolysis in the surgery of intracranial hemorrhages. Moscow: Avtorskaya akademiya; Tovarishestvo nauchnikh izdaniy, 2009. 160 p. (In Russ.).
 16. Геморрагический инсульт. Клинические рекомендации Минздрава России. 2022. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/523_2
 - Hemorrhagic stroke. Clinical guidelines of the Ministry of Health of Russia. 2022. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/523_2
 17. Крылов В.В., Дашьян В.Г., Буров С.А., Петриков С.С. Хирургия геморрагического инсульта. М.: Медицина, 2012. 336 с.
 - Krylov V.V., Dashyan V.G., Burov S.A., Petrikov S.S. Surgery of hemorrhagic stroke. Moscow: Meditsina, 2012. 336 p. (In Russ.).

Вклад авторов

В.Г. Дашьян: разработка дизайна исследования, проведение операций, наблюдение за пациентами, научное редактирование статьи;
 А.С. Никитин, С.Я. Запесоцкая: наблюдение за пациентами;
 Р.Ю. Крячев: анализ литературы, сбор и анализ данных, написание текста статьи;
 А.М. Семенов, С.С. Маркин: создание препарата, разработка дизайна исследования, консультирование по работе;
 О.В. Левченко: разработка дизайна исследования.

Authors' contribution

V.G. Dashyan: research design of the study, surgical operation, patients observation, scientific editing of the article;
 A.S. Nikitin, S.Ya. Zapetsotskaya: patients observation;
 R.Yu. Kryachev: literature analysis, data collection and analysis, article writing;
 A.M. Semenov, S.S. Markin: creation of a drug, research design of the study, work consultation;
 O.V. Levchenko: research design of the study.

ORCID авторов/ORCID of authors

В.Г. Дашьян / V.G. Dashyan: <https://orcid.org/0000-0002-5847-9435>
А.С. Никитин / A.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0002-1755-1752>
Р.Ю. Крячев / R.Yu. Kryachev: <https://orcid.org/0000-0003-4372-6648>
С.Я. Запесоцкая / S.Ya. Zapesotskaya: <https://orcid.org/0000-0003-4786-4941>
А.М. Семенов / A.M. Semenov: <https://orcid.org/0000-0003-1247-4978>
С.С. Маркин / S.S. Markin: <https://orcid.org/0000-0002-0242-0282>
О.В. Левченко / O.V. Levchenko: <https://orcid.org/0000-0003-0857-9398>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки. Препарат Фортелизин Клиническому медицинскому центру предоставлен ООО «Супраген» безвозмездно.

Funding. The work was performed without external funding. The drug Fortelisin was provided to the Clinical Medical Center by “Supergene” free of charge.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Решение о проведении локального фибринолиза гематом у каждого пациента принималось врачебным консилиумом с учетом обоснованности назначения препаратов off-label по жизненным показаниям. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The decision to carry out local fibrinolysis of hematomas in each patient was made at a consultation on the validity of prescribing off-label drugs for health reasons. Patients have signed an informed consent to the publication of their data.