

Реперфузионная терапия при ишемических нарушениях мозгового кровообращения

М.М. Танамян

В общей структуре ишемических нарушений мозгового кровообращения (НМК) преобладают заболевания, развившиеся вследствие окклюзирующего процесса в магистральных артериях головы либо внутричерепных сосудов. Исключительное многообразие тромбоокклюзирующих процессов в краниocereбральных сосудах определяет чрезвычайный полиморфизм клинических проявлений ишемических НМК [1].

Приоритетные исследования последних лет свидетельствуют о том, что у всех больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями мозга, включая и самые ранние их формы, имеют место однонаправленные изменения гемореологии и гемостаза. Известно, что одним из центральных звеньев патофизиологии ишемического цереброваскулярного эпизода, независимо от причин и механизмов его развития, является усиление гемостатической активации с изменением реологических свойств крови и эндотелиальная дисфункция, вплоть до развития тромбоза, приводящего к нарушению мозгового кровообращения.

Понимание молекулярных механизмов, лежащих в основе тромботических расстройств, способствовало развитию и внедрению новейших лабораторных и клинических методов их распознавания и лечения. В условиях латентно существующей гемореологической и гемостатической активации, нарастающего тромбоза и/или тромбозмболии наиболее актуальным методом лечения является реперфузионная терапия.

Реперфузия в ангионеврологии ставит своей целью восстановление или усиление кровотока по сосудам в области повреждения мозга. В обобщенном виде к реперфузии могут быть отнесены: антитромботическая гемокоррекция, включающая медикаментозный тромболитизис, нормализацию

гемореологических и гемостатических свойств и функционального антитромботического резерва сосудистой стенки с помощью антикоагулянтов, антиагрегантов, гемодилюции, вазоактивных средств, ангиопротекторов и др., а также экстракорпоральные и гравитационные методы (лазерное облучение крови, цито- и плазмаферез и др.); хирургические методы – реконструктивные ангиохирургические операции (микроанастомозы, тромбэктомии, стентирование и т.д.).

Основные перспективы достижения ранней и стойкой реперфузии в настоящее время связывают с ограничением ишемизированного участка мозга (инфаркта и зоны ишемической полутени), что теоретически должно улучшать выживаемость и неврологический исход. Внедрение терапевтических алгоритмов с использованием соответствующих лабораторно-диагностических тестов исследования гемореологии и гемостаза увеличит специфичность и адресность гемокоррекционных мероприятий.

Несмотря на впечатляющие успехи реперфузионной, антитромботической терапии при лечении ишемии миокарда на протяжении последних десятилетий, внимание ангионеврологов она привлекла сравнительно недавно. Это объясняется тем, что первые попытки использования тромболитиков и антикоагулянтов в лечении инсульта в начале 1960-х годов привели к увеличению смертности. Однако неудачи того времени в большей степени объяснялись недостаточным объемом знаний о фундаментальных основах инсульта. Начало осторожному оптимизму, сменявшему терапевтический нигилизм, положило создание моделей инсульта, на которых было установлено, что терапевтические мероприятия при сосудистых заболеваниях мозга должны начинаться максимально рано – в пределах 6 ч [2].

На сегодняшний день реперфузионная антитромботическая гемокорректорная терапия осуществляется большим количеством естественных, синтетических, полусинтетических и

полученных при помощи биотехнологических методов веществ с различными фармакологическими эффектами.

Тромболитическая терапия при ишемических НМК

Устранение или растворение (лизис) образовавшегося тромба, являющегося основным препятствием гемокрикуляции, представляет собой основную задачу реперфузии. Растворение внутрисосудистых тромбов происходит под действием белка крови плазмина, который образуется в результате активации его предшественника плазминогена благодаря активаторам плазминогена. Все современные тромболитические препараты являются активаторами плазминогена (рис. 1). Их можно условно разделить на 5 групп:

1) препараты первого поколения – природные активаторы плазминогена стрептокиназа и урокиназа – имеют короткий период полураспада, не имеют заметного сродства к фибрину, не являются тромбоспецифическими препаратами, вызывая системную активацию плазминогена и системный гипокоагулирующий эффект;

2) препараты второго поколения обладают относительной специфичностью к связанному с фибрином плазминогену (фибриноселективностью) и более продолжительным периодом полураспада. К ним относятся рекомбинантный тканевой активатор плазминогена (rt-PA, альтеплаза, актилаза, активиза), рекомбинантная проурокиназа;

3) препараты третьего поколения – синтезированные на основе тромболитиков второго поколения новые макромолекулы с преобладанием тех или иных свойств. Так, при помощи методов генной инженерии получены препараты:

– рекомбинантного тканевого активатора плазминогена rt-PA (тенектеплаза – более фибринспецифичная форма, ланотеплаза – более длительный период полураспада, ретеплаза – негликолизированный рекомбинантный тканевой активатор плазминогена);

Маринэ Мовсесовна Танамян – докт. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения ОНМК, ученый секретарь ГУ НИИ неврологии РАМН.

– активаторов плазминогена (ацилированный комплекс стрептокиназы с плазминогеном способствует направленной доставке к тромбу, где происходит деацилирование и основное действие; рекомбинантный слюнный активатор плазминогена rDSPA, мутантный фибринактивированный человеческий плазминоген);

4) препараты четвертого поколения – более усовершенствованные формы активаторов плазминогена, полученные комбинацией приемов биологического и химического синтеза;

5) к тромболитикам пятого поколения относят не один препарат, а их композиции. Комбинированное введение разных активаторов плазминогена с различным механизмом действия и фармакокинетическим профилем позволяет потенцировать желаемый тромболитический эффект. Так, например, вводятся одновременно rt-PA как триггер тромболитического действия и конъюгат урокиназы–фибриноген для поддержания тромболитического действия. Названная композиция состоит из невысоких доз указанных компонентов, в 4–20 раз меньших, чем при монотерапии. Такое уменьшение доз может существенно снизить стоимость тромболитической терапии.

Несмотря на исследовательский бум и активные высокотехнологичные разработки в области тромболитиков, в настоящее время лишь четыре активатора плазминогена разрешены для клинического использования или находятся в стадии клинических испытаний – стрептокиназа, урокиназа, проурокиназа, рекомбинантный активатор плазминогена.

Основными **показаниями** для проведения тромболитической терапии является временной фактор, согласно которому этот вид лечения может проводиться в пределах так называемого “окна терапевтических возможностей”, “окна терапевтических надежд”, “времени от двери до иглы” (door-to-needle time). При этом с помощью методов нейровизуализации четко должны быть подтверждены закупорка экстракраниальной или крупной интракраниальной артерии, а также признаки ишемии мозга без обширного поражения, геморрагических проявлений, масс-эффекта – компрессирующего влияния на соседние участки мозга, дислокацию структур (томография мозга).

Противопоказания к тромболитической терапии могут быть разделены на абсолютные (внутреннее кровотечение, геморрагический инсульт в анамнезе или любой инсульт в предшествующие 6 мес, геморрагические диатезы, опухоли, травмы или опера-

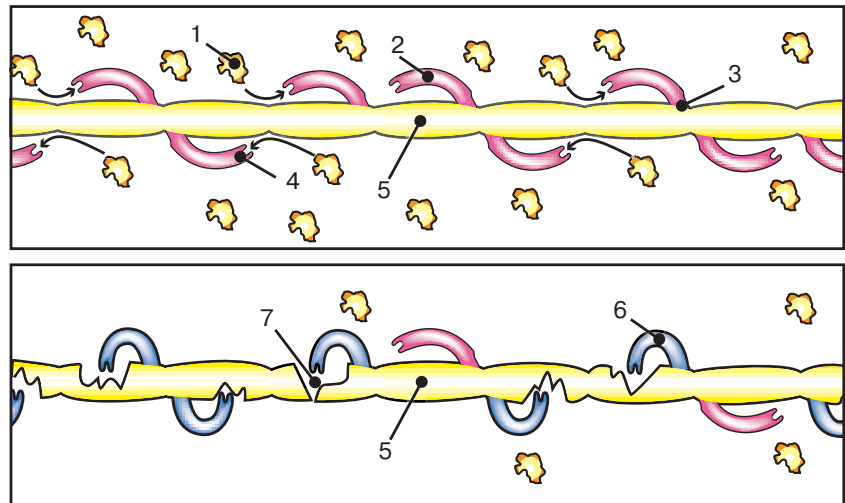


Рис. 1. Механизм действия тромболитика второго поколения – rt-PA актилизе. Препарат, являясь активатором-ферментом, активизирует плазминоген крови, превращая его в активный плазмин. Плазмин осуществляет разрушение фибрина – схематично “перегрызает” нить фибрина. 1 – rt-PA, 2 – плазминоген, 3 – место связывания, 4 – активный центр плазминогена, 5 – нить фибрина, 6 – плазмин, активированный rt-PA, 7 – активный плазмин, разрушающий нить фибрина.

ции в предшествующие 6 нед, кровотечения в предшествующие 3 мес, артериальная гипертония с цифрами систолического артериального давления более 180 мм рт. ст. и диастолического артериального давления более 110 мм рт. ст., разрыв аорты, тяжелый перикардит, цирроз печени, выраженная диабетическая ретинопатия) и относительные (тяжелая почечная и печеночная недостаточность с коагулопатией, беременность, менструации, тромбофлебит, пункция артерии в предшествующие 2 нед).

Важный вопрос медикаментозного тромболитического – это способ введения препарата. Внутривенное капельное введение сопряжено с применением относительно больших доз тромболитиков и длительной их интервенцией в отношении не совсем благополучного сосудистого эндотелия у больных с НМК. Внедрение в клиническую практику новейших диагностических и лечебных методик позволяет обеспечить селективное введение препарата через катетер непосредственно к месту закупорки мозгового сосуда, что увеличивает процент успешной реканализации.

Полученные на сегодняшний день результаты мультицентровых исследований по тромболитической терапии при ишемических инсультах с охватом около 6000 больных [3, 4] позволили Европейской инициативной группе по проблеме инсульта рекомендовать введение: в течение **первых 3 ч внутривенно рекомбинантного тканевого активатора плазминогена (rt-PA)**

в дозе 0,9 мг/кг веса при максимальной дозе не более 90 мг, причем 10% дозы – струйно, далее капельно в течение 60 мин; в период от 3 до 6 ч эти мероприятия будут иметь меньший эффект; в течение **первых 6 ч внутриартериально проурокиназы** при острой окклюзии сонной артерии; в течение **первых 6–12 ч внутриартериально 1,5 млн. единиц урокиназы** или до 50 мг **rt-PA** при острой окклюзии основной артерии. Не показано внутривенное введение **стрептокиназы** в связи с геморрагическими осложнениями. Не рекомендовано: назначать тромболитические препараты во всех случаях при отсутствии точного указания о времени начала инсульта [5].

Одним из наиболее тяжелых осложнений тромболитической терапии являются внутримозговые кровоизлияния, развитие которых приостановило триумфальное продвижение тромболитиков даже в кардиологии в условиях здорового кровоснабжения головного мозга. При ишемических инсультах частота внутримозговых кровоизлияний по данным различных авторов колеблется от 7 до 53%, причем в большинстве случаев это петехиальное пропитывание, однако в 16% случаев наблюдаются малые, а у 8% больных – большие гематомы. Умеренная выраженность геморрагической трансформации инфаркта мозга на фоне тромболитической терапии является маркером реперфузии и может ассоциироваться с хорошим клиническим исходом, в то время как паренхиматозное кровоизлияние – маркер замед-

ленной реперфузии и увеличения объема ишемического повреждения мозга, сопровождающегося ухудшением состояния больного [6].

На исход тромболитической терапии при инсульте влияют следующие факторы: а) объем и локализация тромба; б) характер тромба; в) патогенетический подтип инсульта; г) период введения; д) метод введения. Для достижения оптимальной реперфузии активно используются эндоваскулярные технологии – такие как внутриартериальная или транскраниальная направленная ультразвуковая деструкция, механическое удаление тромба, в том числе в сочетании с внутриартериальным или внутривенным введением малых доз тромболитика. Отмечены случаи спонтанного тромболитического проведения транскраниальной доплерографии, что свидетельствует о повышении эндогенного тромболитического действия при подобном вмешательстве [7].

При оценке эффективности реперфузионной терапии необходимо учитывать и то обстоятельство, что меди-каментозный тромболитический эффект относится к симптоматическим методам лечения, не устраняя причин тромбообразования (атеросклероз с наличием стенозирующей просветляшки, деформация сосуда при артериальной гипертензии, протромботическое состояние крови и т.д.). Вот почему возможен **ретромбоз, реокклюзия**. Для предупреждения реокклюзии рекомендуется сочетать с тромболитической терапией или проводить после нее следующие этапы реперфузионной патогенетической антитромботической гемангиоокоррекции.

В перспективе тромболитическая терапия может развиваться по пути сочетанного применения тромболитиков и других нетромболитических методик. В частности, важной терапевтической мишенью является вторичное поражение мозга, для предупреждения которого могут быть использованы полиморфные нейротропные препараты. Одним из препаратов, рекомендуемых для сочетания с тромболитиками, может стать лубелузол. Нейросерпин – естественный ингибитор тканевого активатора плазминогена – уменьшает индуцированную им нейротоксичность. Возможно одновременное с тромболитиками использование и различных факторов роста, необходимых для поддержания мозговых функций, а также трансплантационных методик и других достижений фундаментальных наук.

Несмотря на теоретическую перспективность, тромболитики, которые являются естественной защитной биологической системой, в ангионеврологии, к сожалению, и по сей день ис-

пользуются весьма ограниченно. Так, лишь 1–2% нуждающихся в подобной терапии получают ее, хотя даже при соблюдении 3-часового диапазона “окна терапевтических возможностей” этот показатель может достигать 5–10%, что лишний раз подтверждает необходимость продолжения крупномасштабных многоцентровых испытаний данного метода лечения при остром ишемическом инсульте.

Реперфузия при помощи других антитромботических препаратов с позиций доказательной медицины на сегодняшний день не подтверждена. Тем не менее, в многочисленных открытых клинических исследованиях показана целесообразность применения антикоагулянтной и антиагрегантной терапии при ишемических НМК.

Антикоагулянты прямого действия при ишемических НМК

Антикоагулянты прямого действия оказывают непосредственное влияние на активность циркулирующих в крови факторов свертывания, причем общим свойством их является способность тормозить ферментативную активность тромбина (фактора IIa). В связи с этим к прямым антикоагулянтам относятся препараты, инактивирующие тромбин, – гепарин (обычный, нефракционированный и фракционированный, низкомолекулярный) и гепариноиды.

Во избежание значительных осложнений при гепаринотерапии осуществляется лабораторный контроль за основными параметрами коагулограммы, однако наибольшую информативность имеет показатель АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время). Считается, что терапевтическая эффективность гепарина достигается при увеличении исходного АЧТВ в 1,5–2,5 раза.

Несмотря на продолжающееся применение гепарина в ангионеврологической практике, существует ряд ограничений, с которыми приходится считаться при назначении этого препарата: 1) нейтрализация тромбина гепарином осуществляется только в присутствии естественного антикоагулянта крови антитромбина III, уровень которого при НМК снижается в большинстве случаев; 2) быстрая инактивация гепарина плазменными протеинами и производными тромбоцитов; 3) неспособность инактивировать тромбин в сгустке; 4) молекула гепарина гетерогенна, что обуславливает вариабельность действия. Все вышеперечисленные факторы могут обусловить **гепаринрезистентность**,

при которой трудно достичь желаемого антикоагулянтного эффекта, несмотря на увеличение дозы препарата. Гепаринрезистентность, обусловленная дефицитом антитромбина III, предполагает проведение гепаринотерапии на фоне одновременного введения концентрата антитромбина III или свежезамороженной плазмы.

Среди **побочных эффектов** гепарина наиболее часты геморрагии, остеопороз, некроз кожи, облысение, развитие гиперчувствительности, а также феномен отмены или “реактивации”.

Антикоагуляция представляет наиболее доступную терапию для предотвращения повторных НМК, однако, согласно имеющимся на сегодняшний день данным, больным с острым ишемическим инсультом не показано назначение антикоагулянтов. Также не рекомендуется ургентное применение антикоагулянтов у пациентов с инсультом легкой и средней тяжести в связи с высоким риском внутричерепных кровоизлияний [4].

При деполимеризации обычного гепарина в основном устраняются его вышеперечисленные неблагоприятные эффекты, но сохраняются его антикоагулянтные свойства. Существуют различные коммерческие формы гепаринов низкомолекулярного веса (ГНМВ) – эноксапарин (клексан, лове-нокс), фраксипарин (надропарин), дальтепарин (теделпарин, фрагмин), реви-парин (кливарин), логипарин, сандопарин, парнапарин, ардепарин и др. Основные свойства ГНМВ: 1) лучшая биодоступность небольших доз и быстрая всасываемость из подкожных депо; 2) более предсказуемое антикоагулянтное действие; 3) отсутствие необходимости в регулярном лабораторном контроле лечения; 4) устойчивость к подавляющему действию активированных тромбоцитов и отсутствие связывания с эндотелиальными клетками и плазменными белками, что обеспечивает пролонгирование эффекта; 5) большее сродство к фактору фон Виллебранда и меньшая частота геморрагических осложнений; 6) возможность подкожного введения 1–2 раза в сутки; 7) выведение в основном почками; 8) меньшая гепаринрезистентность; 9) меньшая частота развития тромбоцитопений – обуславливают несомненное преимущество ГНМВ перед обычным гепарином.

Гепариноиды благодаря их двухкомпонентному составу, содержащему быструю фракцию гепарина и дерматана сульфата обладают комплексным антикоагулянтным действием. Двойной механизм антитромботического действия препаратов сулодексид и да-

напароид заключается в замедлении образования тромбина путем воздействия на фактор Ха и другие сериновые протеазы при участии антитромбина III (фракция гепарина), а также в нейтрализации активности этих протеаз и инаktivировании уже связанного тромбина при участии кофактора гепарина II (фракция дерматана сульфата).

Несмотря на отсутствие общих показаний для применения гепарина, ГНМВ и гепариноидов при ишемических НМК с позиций доказательной медицины [13], в клинической практике мы продолжаем широко пользоваться этими препаратами при отсутствии противопоказаний, которые бывают **абсолютными** (невозможность проведения лабораторного мониторинга показателей гемостаза, геморрагические заболевания и синдромы (исключая ДВС-синдром), тяжелая артериальная гипертензия, аневризмы сосудов, старческий возраст, тяжелая соматическая патология) и **относительными** (лечение препаратами, потенцирующими действие, гематологические заболевания, декомпенсация соматических заболеваний).

Проведение **гепаринотерапии в стандартных дозах** показано при: эмболическом инсульте с высоким риском резмболизации; ишемических НМК вследствие коагулопатий (недостаточность протеина С, S и т.п.); травматическом повреждении; диссекции экстракраниальных артерий; экстра- или интракраниальных стенозах магистральных артерий головы, сопровождающихся ангионеврологической симптоматикой; хирургических вмешательствах на магистральных артериях головы. Всем лежащим больным с НМК с целью профилактики тромбоэмболических осложнений рекомендуется назначение гепарина **в малых дозах или ГНМВ в эквивалентной дозе**.

Антикоагулянты непрямого действия при ишемических НМК

Антикоагулянты непрямого действия (непрямые антикоагулянты) – это препараты, непосредственно влияющие на образование факторов свертывания крови в печени путем ингибирования эпноксидредуктазы витамина К. В зарубежной литературе их называют оральными антикоагулянтами или антагонистами витамина К. Одним из механизмов действия является воздействие на противосвертывающие функции крови посредством ограничения карбоксилирования естественных антикоагулянтов крови – протеинов С и S. К оральным антикоагулянтам относят производные индандиона (фенилин) и

Таблица 1. Переход с фенилина на варфарин

Время	1-й день	2-й день	3-й день
Утро	Прежняя доза фенилина	Прежняя доза фенилина	Ничего не принимать
Вечер	Прежняя доза фенилина + 2,5 мг варфарина	2,5 мг варфарина	5,0 мг варфарина

кумарина (варфарин, неодикумарин, синкумар, аценокумарол).

Дозы препаратов, обеспечивающие максимальную эффективность, в большой мере зависят от индивидуальной чувствительности больного и сопутствующей терапии. В связи с этим в качестве контроля проводимой терапии используется протромбиновый тест международного нормализованного отношения (МНО или INR – International Normalization Ratio).

На сегодняшний день, согласно данным медицины, основанной на доказательствах, назначение оральных антикоагулянтов рекомендуется пациентам с мерцательной аритмией, перенесшим инсульт (с поддержанием оптимального уровня МНО 2,0–3,0), а также больным с верифицированным кардиоэмболическим генезом инсульта (МНО 2,0–3,0). Всем лицам, перенесшим операции с протезированием клапанов сердца, рекомендовано поддержание МНО на более высоком уровне – 3,0–4,0. Антикоагулянтная терапия может быть показана больным с продолжающимися на фоне антиагрегантной терапии повторными НМК или некардиоэмболическими инсультами, диссекцией шейных артерий, выраженными каротидными стенозами перед эндалтерэктомией, коагулопатиями, антифосфолипидным синдромом, церебральной инфекцией с развитием венозного тромбоза и др.

Лечение непрямыми антикоагулянтами надо начинать параллельно с гепаринотерапией (варфарин с 2,5 мг/сут, при отсутствии кардиальной патологии с фенилина 0,03 г/сут), причем гепаринотерапию необходимо продолжить в течение минимум 4 дней. По достижении необходимых значений МНО гепарин отменяют, также не раньше чем через 4 дня. При уточненном кардиоэмболическом происхождении инсульта предпочтительнее начинать с варфарина, чем переходить с гепарина на варфарин. В случае необходимости перехода с фенилина на варфарин также придерживаются поэтапного перехода (табл. 1), а затем поддерживают дозу варфарина в соответствии с рекомендуемым уровнем МНО. Необходимо отметить, что у пожилых больных увеличивается чувствительность к варфарину, в связи с чем оптимальный терапевтический эффект может быть достигнут при меньших

значениях МНО во избежание геморрагических осложнений.

Антиагреганты при ишемических НМК

Расшифровка ключевой роли кровяных пластинок в патогенезе сосудистой ишемии явилась кардинальным этапом для внедрения антиагрегантной терапии как важной составляющей реперфузии мозга при ишемических НМК. По существу в последние десятилетия сформировалось новое направление фармакологической коррекции сосудистых заболеваний мозга, основанное на регуляции многогранных свойств тромбоцитов. При этом основной целью такого вмешательства является прекращение тромбообразования на стадии формирования тромбоцитарных агрегатов.

Однако несмотря на наличие широкого арсенала средств антиагрегантного действия, сильно различающихся по своим основным механизмам (рис. 2, табл. 2), эффективное использование антиагрегантов в клинической практике зачастую сталкивается с рядом проблем. Так, нерешенными и спорными остаются вопросы определения лечебного либо профилактического действия антиагрегантов, неоднозначны результаты исследования эффективности их различных доз и т.д.

Аспирин – ацетилсалициловая кислота (АСК) – традиционно причисляется к группе средств, влияющих на каскад арахидоновой кислоты путем ингибирования циклооксигеназы, хотя и обладает поливалентными механизмами действия, в том числе нейрорепрессивными [8].

Наиболее **оптимальными** считаются малые дозы аспирина, которые блокируют только синтез проагреганта и вазоконстриктора тромбоксана, в то время как уровень простаглицлина, мощного вазодилататора и антиагреганта, сохраняется достаточно высоким. Первый в мировой клинической практике опыт использования малых доз аспирина (1 мг/кг веса в сутки) у больных с цереброваскулярной патологией на фоне артериальной гипертензии, осуществленный в НИИ неврологии РАМН, показал быстрое и стойкое устранение гиперагрегабельности тромбоцитов вследствие почти 3-кратного снижения изначальной концентрации тромбоксана A_2 в крови вне за-

Таблица 2. Препараты с механизмом тромбоцитарной антиагрегации

Основной механизм действия	Название
Влияющие на каскад арахидоновой кислоты	
ингибиторы циклооксигеназы	Ацетилсалициловая кислота (аспирин) и другие НПВП (индометацин, парацетамол, ибупрофен)
ингибиторы фосфолипазы	Стероидные противовоспалительные препараты (гидрокортизон, преднизолон)
Антагонисты аденозиновых рецепторов	Тиклопидин (Тиклид), клопидогрель (Плавикс)
Влияющие на уровень циклических нуклеотидов	
ингибиторы фосфодиэстеразы	Дипиридамо́л (курантил), пентоксифиллин (трентал), эуфиллин
активаторы аденилатциклазы	Дипиридамо́л (курантил), простаглицлин, проставазин, илопрост
Блокаторы рецепторов тромбоцитов, дезинтегрины	
антагонисты IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов	Моноклональные антитела – ReoPro (абсиксимаб)
ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов	Интегрилин, ламифибан, сибрафибан, эптифибатид, тирофибан, лотрафибан
Комбинированные	Агренокс (аспирин + дипиридамо́л)
Прочие	Вазоактивные, гипотензивные (ингибиторы АПФ, антагонисты кальциевых каналов), оксид азота (NO), гиполипидемические (ω -3 ПНЖК), антиоксиданты

висимости от пола больных и вида ишемического НМК [9]. Согласно последнему заключению экспертов, по результатам метаанализа 287 исследований показан протективный эффект длительного применения аспирина в любой дозе с суммарной редукцией сосудистых эпизодов на $23 \pm 2\%$ ($p < 0,0001$). При этом наиболее оптимальной признается доза 75–150 мг в сутки, однако в случаях с острыми эпизодами возможна начальная нагрузочная проба в 150 мг [10].

В вопросах выбора оптимальных суточных дозировок АСК немаловажную роль играют **побочные эффекты** аспирина. Выраженность наиболее частых гастроинтестинальных осложнений напрямую зависит от суточной дозы. Для устранения этого неблагоприятного действия АСК предложены ее лекарственные формы с кишечнорастворимой оболочкой (тромбо АСС, кардиоаспирин и др.), однако и они не решают полностью эту проблему. Но-

вый комплексный препарат **кардио-магнил**, представляющий собой сочетание АСК (75 или 150 мг) и антацида гидроксида магния (10,5 и 21,0 соответственно), защищающего слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, может иметь определенные преимущества.

Одним из возможных путей альтернативного введения АСК является разработанная в России пленочная форма для аппликации на десну – **асколонг**. Препарат представляет собой биоразстворимую сополимерную пленку белого цвета, обладающую адгезивными свойствами и содержащую всего 12,5 мг АСК. Сопоставление эффективности действия асколонга у больных с ишемическими НМК выявило статистически значимое торможение агрегации тромбоцитов по сравнению с исходным уровнем и плацебо, что делает весьма перспективным его использование в ангионеврологической практике [11].

До 75% сосудистых событий возникают на фоне продолжающейся аспиринотерапии, что обусловлено резистентностью к воздействию аспирина [12]. Некоторые даже полагают, что резистентность к аспирину является возможным фактором риска повторного инсульта [13].

Идет разработка улучшенных форм аспирина, обладающих более узко направленным антитромбоксановым действием. Некоторые из них (ридогрель – комбинированный ингибитор синтазы тромбоксана A_2 и антагонист эндопероксидного рецептора тромбоксана A_2 /простагландина, тербогрель – ингибитор синтазы тромбоксана A_2 и антагонист рецептора тромбоксана A_2 , производное аспирина с высвобождением оксида азота) в экспериментальных и клинических исследованиях обнаружили определенные преимущества по сравнению с немодифицированным аспирином [14].

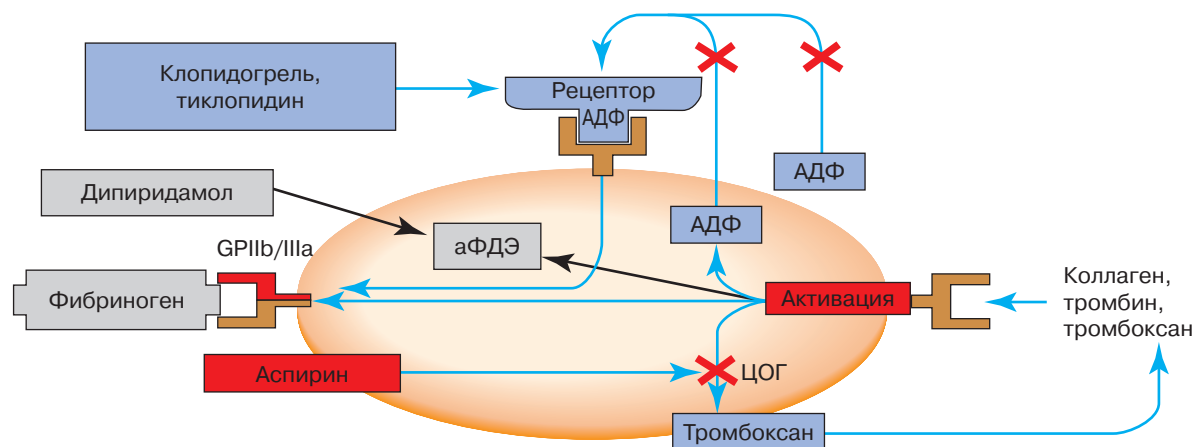


Рис. 2. Механизм действия основных антиагрегантных препаратов. ЦОГ – циклооксигеназа, аФДЭ – адениловая фосфодиэстераза. (По Schafer A.I. // Amer. J. Med. 1996. V. 101. P. 199.)

Плавикс (клопидогрель) и Тиклид (тиклопидин) – антагонисты адеинозиновых рецепторов – блокируют активацию тромбоцитов путем селективного и необратимого связывания АДФ со специфическими рецепторами тромбоцитов (P2Y₁₂), а также влияют на АДФ-зависимую активацию рецепторного гликопротеинового комплекса, препятствуя образованию фибриновых мостиков. Клопидогрель обладает мощным поливалентным антиагрегантным эффектом на тромбоциты, поскольку помимо своего основного механизма он может также ингибировать вызванную другими индукторами агрегацию через влияние на содержание внутриклеточного АДФ, необходимого для активации IIb/IIIa гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов. Заслуживающим особого внимания является свойство клопидогреля влиять на показатели липидного профиля. Получены данные о большей эффективности клопидогреля по сравнению с аспирином у больных с гиперхолестеринемией [14], а также доказано достоверное снижение уровня триглицеридов и положительная тенденция в изменении других параметров исходно нарушенной липидограммы у больных с ишемическими сосудистыми заболеваниями мозга [15].

Достаточно широко в ангионеврологической практике продолжает использоваться **дипиридамо**л – ингибитор фосфодиэстеразы и активатор аденилатциклазы тромбоцитов. В настоящее время установлено двоякое действие на атеротромботические процессы – как посредством влияния на тромбоциты, так и на сосудистую стенку [16]. Отмечено также улучшение микроциркуляции за счет увеличения деформируемости эритроцитов. Кроме того, установлен антиоксидантный эффект дипиридамола, а также подавление пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что способствует торможению развития атеросклеротических бляшек и рестеноза.

Основные положения антиагрегантной терапии

Достаточно нередко в клинической практике препарат с предполагаемым антиагрегационным и вазодилатационным механизмом оказывает проагрегантный и вазоконстрикторный эффект, в результате чего может возникнуть уменьшение гемоперфузии мозга и драматическое ухудшение состояния пациента вплоть до развития повторного цереброваскулярного эпизода. В связи с этим оптимизация антиагрегантной терапии должна основываться на определении индивидуальной чув-

ствительности тромбоцитов больного в опытах *in vitro* к воздействию препаратов в дозах, соответствующих их концентрации при пероральном приеме [9].

Антиагрегантная терапия как составная часть реперфузионной терапии должна начинаться максимально рано, желательно в первые 48 ч НМК, и проводиться длительно. Для повышения эффективности антиагрегантной терапии рекомендуется назначение комплексного лечения препаратами с различными механизмами действия. Потенцирование эффектов антиагрегантов может быть достигнуто сочетанным их применением с препаратами мембранотропного действия (например, отечественный препарат эйконол).

Оценивая наиболее приемлемые на сегодняшний день лекарственные формы путем сопоставительного анализа эффективности, безопасности, стоимости и удобства, можно рекомендовать применение аспирина в малых дозах (75 мг/сут) для лечения и профилактики ишемических НМК. При планировании реперфузионных мероприятий следует воздержаться от назначения аспирина перед тромболитической терапией и рекомендовать его прием лишь по истечении 24 ч после ее проведения.

Использование так называемых альтернативных антиагрегантов – дипиридамола, тиклопидина и клопидогреля – можно рекомендовать как в случае недостаточной эффективности АСК, так и при противопоказаниях к ее применению. При этом наиболее эффективным современным антиагрегантом для лечения и профилактики цереброваскулярных заболеваний, по заключению большинства экспериментальных и клинических исследований, является клопидогрель (Плавикс).

Потенцирование эффекта антиагрегантов может быть достигнуто при сочетании применении препаратов с различными механизмами антиагрегации. Наиболее рекомендуемые на сегодняшний день сочетания – аспирин 75 мг + клопидогрель 75 мг один раз в сутки; аспирин 25 мг + дипиридамо

Гемодилюция

Гемодилюция является одним из наиболее известных и исторически древних методов увеличения церебральной перфузии. При ишемическом инсульте гемодилюция способствует улучшению мозгового кровотока как в пораженном, так и в контрлатеральном полушариях. Метаанализ 16 мультицентровых исследований с проведением гемодилюции в пределах 72 ч

с начала инсульта обнаружил, что, несмотря на различия в протоколах, уменьшение гематокрита было практически одинаковым, и ни в одном из них не установлено существенного эффекта гемодилюции на выживание, уровень смертности, ранний и отдаленный периоды [17].

Однако несмотря на отсутствие доказательной базы о радикальном реперфузионном действии, гемодилюция улучшает микроциркуляцию в ткани мозга за счет улучшения основных гемореологических характеристик (вязкость крови, гематокрит, фибриноген). Это служит основанием для ее широкого применения при ишемических НМК, особенно при наличии выраженного гемореологического дисбаланса – повышенных (даже в пределах "нормальных") значений гематокрита, повышенной вязкости крови, которая может быть следствием изменения агрегационных характеристик клеток крови, содержания белков плазмы и т.д. Уменьшение гематокрита вследствие гемодилюции может, с одной стороны, улучшать мозговой кровоток и, с другой, уменьшать кислородтранспортную способность.

Гемодилюция может быть изо-, гипо- и гипертонической в зависимости от введенной и выведенной жидкости.

В настоящее время в основном используется изоволемическая гемодилюция с применением низкомолекулярных декстранов (**реополиглюкин** из расчета 10 мл на 1 кг веса тела в сутки). Если гемодилюция приводит к снижению уровня гематокрита на 15% и более, то происходит уменьшение вязкости крови и улучшение мозгового кровотока. Критерием адекватности гемодилюции считают снижение уровня гематокрита до 33–35%. Учитывая возможность аккумуляции крупных молекул и повышение вязкости крови, введение реополиглюкина с целью коррекции гематокрита не рекомендуется более 7–8 сут с момента развития инсульта.

Наряду с гемодилюцией, в случаях с верифицированным дефицитом тех или иных факторов крови (врожденный или ятрогенный (при длительной гепаринотерапии) дефицит антитромбина III, дефицит протеинов С и S, гипо- или афибриногенемия и др.) проводится заместительная терапия путем введения свежезамороженной плазмы, ее составных частей или синтетических аналогов. ●

Со списком литературы вы можете ознакомиться на нашем сайте www.atmosphere-ph.ru