

Молекулярно-биологические проблемы создания лекарственных средств и изучение механизма их действия

© Л. В. Рожченко, 2003

Л. В. Рожченко

АКТИВАТОРЫ ПЛАЗМИНОГЕНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова, Санкт-Петербург

Развивающийся тромбоз является одной из основных причин осложнений ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы. Образование тромба приводит к ухудшению или полному блокированию кровотока. Растворение внутрисосудистых тромбов происходит под действием плазмина. Этот трипсиноподобный фермент катализирует лизис фибрина с образованием растворимых продуктов, что приводит к восстановлению кровотока. Плазмин (основное звено фибринолитической системы) образуется в результате активации его предшественника пламиногена под действием активаторов.

Механизмы фибринолиза

Аналогично системе свертывания различают два пути активации пламиногена — внутренний и внешний. Ведущий внутренний механизм запускается теми же факторами, какие инициируют свертывание крови, а именно — фактором XIIa, который, взаимодействуя с прекалликреином и высокомолекулярным кининогеном плазмы (ВМК), активирует пламиноген [1, 2]. Этот путь фибринолиза — базисный, обеспечивающий активацию плазминовой системы не вслед за свертыванием крови, а одновременно с ним. Он работает по “замкнутому циклу”, так как образующиеся первые порции калликреина и плазмина подвергаются протеолиту фактор XII, отщепляя фрагменты, под влиянием которых нарастает трансформация прекалликреина в калликреин. Следует отметить, что если в свертывании крови компонентам калликреин-кининовой системы отводится вспомогательная функция, то в гуморальном механизме фибринолиза это один из ведущих механизмов. Активация по внешнему пути осуществляется за счет тканевого активатора пламиногена (tPA), который синтезируется в клетках эндотелия, выстилающего сосуды. Секреция tPA из клеток эндотелия осуществляется постоянно и усиливается при действии разных стимулов: тромбина, ряда гормонов и лекарственных препаратов (адреналина, вазопрессина и его аналогов, никотиновой кислоты), стресса, шока, тканевой гипоксии, хирургической травмы. Пламиноген и tPA обладают выраженным сродством к фибрину. При появлении фибрина пламиноген и его активатор связываются с ним с образованием тройного комплекса (фибрин — пламиноген — tPA), все составляющие которого расположены так, что происходит эффективная активация пламиногена. Таким образом, плазмин образуется прямо на поверхности фибрина, который далее подвергается протеолитиче-

ской деградации. Вторым природным активатором пламиногена является активатор урокиназного типа, синтезируемый почечным эпителием, который в отличие от тканевого активатора не имеет сродства к фибрину. Активация пламиногена при этом происходит на специфических рецепторах поверхности клеток эндотелия и ряда форменных элементов крови, непосредственно участвующих в образовании тромба. В норме уровень урокиназы в плазме в несколько раз выше уровня tPA. Имеются сообщения о важной роли урокиназного активатора в заживлении поврежденного эндотелия [2].

Образующийся под действием активаторов пламиногена плазмин (время полужизни в кровотоке 0,1 с), приводит к протеолиту не только фибрина, но и фибриногена, факторов свертывания V, VIII и других белков плазмы. Контролируют действие плазмина несколько ингибиторов, основным из которых является быстроедействующий α 2-антиплазмин, синтезируемый в печени. Он образует неактивный комплекс со свободным плазмином, попавшим в циркуляцию. Плазмин, образованный на фибрине или на поверхности клеток, защищен от действия α 2-антиплазмина. Из других ингибиторов фибринолиза, обладающих значительно более слабым действием, заслуживает упоминания α 2-макроглобулин и ингибитор C1-эстеразы. Последний ингибирует фактор XIIa, калликреин и отчасти плазмин, то есть специфически блокирует внутренний фибринолиз. Вторым механизмом ограничения фибринолиза является ингибция активаторов пламиногена. Наиболее физиологически значимым является ингибитор активатора пламиногена эндотелиального типа (PAI-1). Он инактивирует как тканевой, так и урокиназный типы активаторов, синтезируется в клетках эндотелия, тромбоцитах и моноцитах. Секреция его усиливается при действии tPA, тромбина, провоспалительных цитокинов, бактериальных эндотоксинов. Помимо ферментной фибринолитической системы в организме существует система неферментативного фибринолиза. Этот фибринолиз осуществляется комплексными соединениями гепарина с гормонами и компонентами свертывающей системы (особенно активен комплекс гепарин-антитромбин III — адреналин). Неферментативный фибринолиз особенно важен для поддержания гомеостаза крови и предупреждения тромбообразования при стрессовых ситуациях, поскольку он трансформирует адреналин из фактора риска в компонент противосвертывающей системы. Не-

ферментативный фибринолиз не ингибируется антиплазминами, в связи с чем он функционирует в физиологических условиях, уравнивая субклинические сдвиги в системе гемостаза.

Фармакологическое растворение сгустков крови может быть достигнуто с помощью внутривенной или внутриартериальной инфузии активаторов пламиногена. Среди существующих в настоящее время активаторов пламиногена выделяют пять поколений [3 – 6].

В настоящее время четыре активатора пламиногена для клинического использования разрешены — это стрептокиназа, урокиназа (двухцепочечный урокиназный тип активатора пламиногена), проурокиназа (рекомбинантный одноцепочечный урокиназный тип активатора пламиногена) и рекомбинантный tPA (альтеплаза).

Активаторы пламиногена в настоящее время применяются при лечении целого ряда заболеваний сосудов головного мозга: для ускорения лизиса субарахноидальных сгустков после разрыва церебральных аневризм, для ликвидации острых тромбозов церебральных артерий и синусов мозга, для лизирования внутримозговых и внутрижелудочковых гипертонических и травматических гематом, для устранения тромбозов больших нейрорегических вмешательств. Актуальность клинического применения активаторов пламиногена очевидна, однако риск системных геморрагических осложнений (особенно внутричерепных), отсутствие конкретных рекомендаций (разработанных дозировок и схем введения), а также высокая стоимость препаратов ограничивают своевременное внедрение в их практику.

Активаторы пламиногена и внутричерепные кровоизлияния.

Лечение разорвавшихся аневризм сосудов головного мозга, сопровождающихся внутричерепными кровоизлияниями, развитием вазоспазма и гидроцефалии, и сегодня является сложной нейрохирургической проблемой [7].

Проблема вазоспазма является ключевой в хирургии разорвавшихся церебральных аневризм. Это осложнение, встречаясь у 42 – 64,8 % больных, является основной причиной летального исхода при этой патологии. Развитие вазоспазма обусловлено тоническим сокращением гладкомышечных клеток средней оболочки артерий в ответ на воздействие биологически активных продуктов распада излившейся при разрыве аневризмы крови. Поэтому возможно более раннее и радикальное удаление крови из субарахноидального пространства является единственным способом предотвращения этого осложнения.

Ряд экспериментальных работ последних пяти лет был посвящен изучению сочетанного применения тромболитиков с веществами, являющимися их потенциальными “помощниками”. Так, в опытах на обезьянах продемонстрирована возможность предотвращения вазоспазма путем одномоментного введения tPA и антагониста эндотелииновых рецепторов BQ-123 [8]. Доказала роль потенциальных вазоконстрикторных пептидов, так называемых эндотелинов, в патогенезе вазоспазма. А-эндотелииновые рецепторы являются по-

средниками вазоконстрикции, а В-эндотелииновые рецепторы — посредниками вазодилатации [9]. Эндотелин-1 освобождается из эндотелия в ответ на непосредственную стимуляцию свободным гемоглобином и через А-эндотелииновые рецепторы индуцирует вазоспазм. Используя селективный антагонист этих рецепторов BQ-123 в дозе 10 мг/кг в сутки в сочетании с tPA, удалось добиться уменьшения вазоспазма вдвое по сравнению с контрольной группой.

Многочисленные публикации, посвященные подболочному фибринолизу у больных с аневризматическим субарахноидальным кровоизлиянием, подтверждают эффективность такой терапии в предотвращении возникновения вазоспазма [10 – 14]. В работе [15] сообщается об успешном применении tPA у 10 больных с разорвавшимися аневризмами, оперированных в первые трое суток после кровоизлияния. tPA вводили в дозе 1,5 мг на три интрацестеральные инъекции (через 8 ч по 0,5 мг каждая), при этом наблюдали полный лизис сгустков крови в базальных цистернах через 24 ч после операции без осложнений. Результатом явилось уменьшение степени вазоспазма у 9 из 10 больных.

В работе [16] проанализированы результаты субарахноидального применения урокиназы в сочетании с аскорбиновой кислотой после операции клипирования аневризмы. 217 пациентам проводили длительную интрацестеральную инфузию урокиназы в течение 2 – 18 дней (в среднем 9,9 дней) в дозе 120 IU/мл урокиназы и 4 мг/мл аскорбиновой кислоты со скоростью 30 мл/ч. Использование такой комбинации привело к существенному снижению частоты вазоспазма и геморрагических осложнений.

В работе [17] сообщается о 111 больных, оперированных в течение 48 ч после разрыва аневризмы, которым в послеоперационном периоде назначали тромболитическую терапию. При этом 60 пациентам проводилась длительная интрацестеральная ирригация урокиназы в дозе 60 000 IU в 500 мл физиологического раствора (120 IU/мл вводились с частотой 21 мл в час в течение 7 дней), 22 больных получали эндолумбально tPA в дозе от 0,042 до 1 мг через 24 ч после клипирования аневризмы, 29 больных составили контрольную группу. Установлена эффективность интрацестеральной тромболитической терапии для очищения базальных цистерн и сильвиевой щели и уменьшения степени выраженности вазоспазма (частота вазоспазма в нелеченной группе была 50 %, в группе с урокиназой — 22,9 %, в группе tPA — 11,8 %).

В работе [18] проанализированы результаты интрацестерального применения tPA у пациентов с внутричерепными аневризмами, у которых шейка аневризмы была эмболизирована ацетатом целлюлозы в первые трое суток после кровоизлияния. tPA в дозе 1 – 2 мг вводили сразу после операции (однократно) через люмбальный дренаж. При этом геморрагических осложнений не наблюдали, а частота вазоспазма составила 13 %.

Еще одним серьезным осложнением разрыва церебральных аневризм, встречающимся с частотой до 76,3 %, является развитие нарушений ликворообращения. В работе [19] исследовано влияние интрацестераль-

ного фибринолиза (tPA в дозе 3 мг однократно через 24 ч после экспериментального кровоизлияния у кошек) на развитие гидроцефалии. Установлено, что у животных, получавших tPA, сопротивление резорбции ликвора значительно уменьшается, размер желудочковой системы восстанавливается к исходному уровню. Имеются данные о повышении уровня PAI-1 в ликворе (94 нг/мл) у части больных с острой гидроцефалией, которым проводилась тромболитическая терапия tPA [20]. Известно, что повышение уровня PAI-1 ведет к угнетению фибринолиза в ликворе, увеличивая протяженность спаечного процесса в базальных цистернах [21, 22]. Обнаружение высокого уровня PAI-1 в ликворе является важным прогностическим фактором развития хронической гидроцефалии после кровоизлияния, требующим для ее предотвращения введения высоких доз тромболитиков. Таким образом, способность фибринолитических препаратов ускорять очищение субарахноидального пространства от крови, восстанавливая циркуляцию ликвора, облегчает течение вазоспазма и гидроцефалии.

Образование внутримозговых и желудочковых гематом при внутричерепном кровоизлиянии приводит к резкому ухудшению состояния больных, а при отсутствии своевременной помощи является прямой угрозой их жизни [23, 24]. В работе [25] проведен анализ результатов лечения 343 больных с тяжелым церебровентрикулярным кровоизлиянием. Установлено, что желудочковые гематомы осложняют аневризматические субарахноидальные кровоизлияния у трети больных, а при гипертензивных внутримозговых кровоизлияниях прорыв крови в желудочки мозга встречается в 70 – 85 % наблюдений. Частота летальных случаев при консервативном лечении составляла 78 %, при использовании наружного вентрикулярного дренажа — 58 %, при сочетании наружного вентрикулярного дренажа и фибринолитической терапии — 6 %. Инвалидизация при консервативной терапии наблюдалась в 90 % наблюдений, при наружном вентрикулярном дренаже — в 89 %, при сочетании с фибринолитической терапией — в 34 %. Приведенные данные свидетельствуют, что удаление желудочковых сгустков с помощью тромболитической терапии значительно улучшает результаты лечения. Не нашли подтверждения опасения развития геморрагических осложнений после тромболитической терапии: лишь у одного из 49 (2 %) больных, получавших tPA, увеличился объем гематомы через 16 ч после инфузии.

Оправданным является использование тромболитических препаратов для малотравматичного удаления внутримозговых гематом. Стереотаксическое удаление внутримозговых гематом с использованием последующего введения проурокиназы становится альтернативой открытой операции, причем риск повторных кровоизлияний минимальный, а хороший клинический эффект в раннем послеоперационном периоде и быстрый регресс неврологической симптоматики отмечен рядом авторов [26, 27]. Имеются сообщения об успешном однократном применении tPA (5 мг) для лечения травматических интравентрикулярных гематом, осложнившихся окклюзионной гидроцефалией [28].

Тромболитизис в эндоваскулярной хирургии.

Эндоваскулярные операции при различных заболеваниях сосудов головного мозга находят все большее применение в современной нейрохирургической практике. Выполнение эндоваскулярных вмешательств связано с риском немедленных и отсроченных тромбоэмболических и ишемических осложнений, обусловленных техническими аспектами процедуры [29]. Для лечения возникающих тромбоэмболических осложнений все чаще применяется селективное внутриартериальное применение тромболитических препаратов. Успешным оказалось введение урокиназы (500000 ME) с помощью длительной внутриартериальной инфузии, которая дополнялась механической фрагментацией сгустков или ангиопластикой в случаях, если фармакологическая реканализация была неэффективна [30]. Проурокиназа в дозе 6 – 9 мг также успешно применяется для внутриартериального тромболитизиса. Болюсное внутривенное применение гепарина до использования тромболитиков в дозе 70 IU/кг хорошо зарекомендовало себя, посттромболитическое использование гепарина предотвращает реокклюзию артерий. Однако необходимо соблюдать осторожность при одновременном введении высоких доз гепарина и tPA для снижения риска геморрагических осложнений, поскольку обнаружено прямое стимулирующее действие tPA-активности гепарином, вызывающим конформационные изменения в tPA и переводящем его в более доступную к взаимодействию с плазминогеном форму [31].

В работе [32] приведены результаты лечения и клинические исходы 19 (5,4 %) тромбоэмболических осложнений, возникших в ходе эмболизации 352 внутримозговых аневризм. Проведение фибринолитической терапии этих осложнений начато сразу после их возникновения. При введении урокиназы в дозе 150 – 200000 IU со скоростью 20000 IU/мин в течение 30 – 60 мин полная реканализация была достигнута у 10 (53 %) пациентов, частичная — у 9 (47 %). Из 14 больных (74 %) с хорошим результатом у 9 была полная реканализация, у 5 — частичная. Осложнения фибринолитической терапии были у трех больных: двое имели повторный разрыв аневризмы (они были подвергнуты эмболизации в геморрагическом периоде аневризм), у одного больного развилась гематома в очаг ишемии. Чтобы избежать риска подобных осложнений фибринолитические препараты могут быть применены только в случае полного выключения аневризмы из кровотока. При ангиопластике стенозированных магистральных церебральных артерий тромболитические осложнения случаются в 4,3 – 5,9 %. Локальный фибринолиз показан для постоперационных тромбозов внутренней сонной артерии с флоттирующими сгустками, распространяющимися до основания черепа. Некоторые авторы [33] предлагают сразу после диагностики осложнений вводить 5,2 мг tPA в 10 мл физиологического раствора и 5000 IU гепарина в течение 10 мин через диагностический катетер, подведенный к месту эмболии. Авторы рекомендуют в качестве дооперационной подготовки при выполнении ангиопластики профилактическое введение tPA.

Активаторы плазминогена в лечении острых ишемических инсультов.

Острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в 50 – 69 % обусловлено тромбогенными атеросклеротическими бляшками, расположенными в сосудах мозга крупного и среднего калибра. Частота кардиоэмболического инсульта, обусловленного мерцательной аритмией, поражением клапанов и камер сердца, достигает 31 %. Таким образом, причиной ишемических инсультов являются различные источники тромбообразования в сосудах головного мозга.

С тех пор как в 1996 году получено разрешение внутривенного применения tPA при острых ишемических инсультах в пределах 3 ч от начала заболевания, появилось большое число сообщений, посвященных результатам лечения [34, 35]. Из 26 больных с острым ишемическим инсультом, которым в пределах 6 ч от начала заболевания назначали урокиназу, у 14 больных достигнут хороший результат, частичная или полная реканализация тромбированной артерии наблюдалась у 11 пациентов и внутрисерпное кровоизлияние отмечено у 10 из 26 больных [36]. В рандомизированном исследовании, включившем 180 пациентов в 54 центрах США и Канады (PROACT II), продемонстрировано, что 40 % больных, получавших внутриапериально 9 мг проурокиназы в течение 2 ч, и 25 % больных контрольной группы, получавших внутривенно гепарин, имели хороший исход через 90 дней после инсульта; начало лечения было предпринято в среднем через 5,3 ч после развития симптомов инсульта, внутрисерпные кровоизлияния развились у 35 % больных в леченной группе и у 13 % — в контрольной группе [37].

Тромболизис в лечении острых тромбозов синусов мозга.

В работе [38] сообщается об успешном лечении трех больных с тяжелым тромбозом дуральных синусов с помощью открытой тромбэктомии, дополненной локальным тромболизисом (8 мг tPA); все больные вернулись к нормальной жизни, а между тем, по данным литературы летальность при тромбозах синусов достигает 49 %. Из 12 больных с тромбозами верхнего сагиттального, поперечного и сигмовидного синусов, леченных с помощью длительного интрадурального введения tPA в дозе 1 – 2 мг/ч, в сроки от 1 до 40 дней от начала заболевания (средняя дозировка tPA была 46 мг в течение 29 ч, у 9 была полностью восстановлена проходимость синуса, геморрагические осложнения отмечены у 3 больных [39].

Таким образом, на основании приведенных данных можно заключить, что активаторы плазминогена займут в скором будущем достойное место в нейрохирургической и неврологической практике. Дальнейшая отработка показаний и необходимых терапевтических дозировок препаратов этой группы, использование тромболитических композиций, ведущее к снижению стоимости тромболитической терапии, позволит в будущем наименее травматично и достаточно успешно справляться с рядом серьезных осложнений заболевания сосудов головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Н. Н. Петрищев, Л. П. Папаян (ред.), *Гемостаз*, Санкт-Петербург (1999), сс 117.
2. Е. П. Панченко, *Клин. фармакол. и тер.*, № 7, 84 – 88 (1998).
3. А. В. Максименко, Е. Г. Тищенко, *Вопросы биол. мед. и фармакол. химии*, № 1, 1 – 10 (2000).
4. А. В. Максименко, *Биоорган. химия*, **25**(8), 563 – 571 (1999).
5. А. В. Максименко, Е. Г. Тищенко, А. Б. Добровольский, *Хим.-фарм. журн.*, **32**(4), 12 – 13 (1998).
6. A. I. Qureshi, A. R. Luft, M. Sharna, et al., *Neurosurgery*, **46**(6), 1344 – 1359 (2000).
7. R. Smith, Y. Zubkov, and Y. Tarassoli, *Cerebral aneurysms*, New York (1994).
8. C. I. Kim and M. Bassiony, *Stroke*, **27**(9), 1629 – 1633 (1996).
9. S. Itoh, T. Sasaki, and A. Asai, *Neurosurgery*, № 81, 759 – 764 (1994).
10. Y. Hirashima, S. Endo, Y. Horie, et al., *Br. J. Neurosurgery*, **10**(5), 477 – 481 (1996).
11. K. Mizoi, T. Yoshimoto, A. Takahashi, et al., *J. Neurosurgery*, № 78, 430 – 437 (1993).
12. J. Ohman, A. Servo, and O. Heiskanen, *J. Neurosurg.*, № 75, 197 – 201 (1991).
13. D. Stopke and V. Seifert, *Neurosurgery*, № 30, 877 – 881 (1992).
14. M. M. Treggiari-Venzi, H. M. Sutory, and Y. A. Romand, *Neurosurgery*, **48**(2), 249 – 262 (2001).
15. J. M. Zabramski, R. F. Spetzler, and K. S. Lee, *Neurosurg.*, № 75, 189 – 196 (1991).
16. N. Kodama, T. Susaki, M. Kawakann, et al., *Surg. Newrol.*, **53**(2), 110 – 118 (2000).
17. M. Usui, and N. Saito, *Neurosurgery*, № 34, 235 – 245 (1994).
18. S. Kawada, K. Kinesgasa, T. Meduio, et al., *Acta Neurochir (Wien)*, **141**(12), 1331 – 1338 (1999).
19. T. Brinker, V. Seifert, and H. Dietz, *Neurosurgery*, № 31, 301 – 311 (1992).
20. A. R. Hansen, *Pediatr-Neurology*, **18**(1), 15 – 21 (1998).
21. A. Manzen, A. Whitelow, and C. Kapp, *Acta Pediatr.*, **86**(9), 995 – 998 (1997).
22. K. Ikeda, H. Asakura, and K. Futami, *Neurosurgery*, **41**(2), 344 – 350 (1997).
23. T. Todo, M. Usui, and K. Takakura, *J. Neurosurgery*, № 74, 81 – 86 (1991).
24. V. Rohde, C. Schaller, and W. E. Hassler, *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, № 58, 447 – 451 (1995).
25. D. J. Niewkamp, de Gansk, and J. Renkelg, *Newrology*, № 247, 117 – 121 (2000).
26. А. С. Сарибекян, Л. И. Полякова, *Материалы 2 съезда нейрохирургов Российской Федерации*, Нижний Новгород (1998), сс. 193 – 194.
27. С. С. Гушанский, В. В. Морозов, *Нейрохирургия*, № 4, 18 – 21 (2000).
28. P. A. Grabhb, *Neurosurg.*, **43**(4), 966 – 969 (1998).
29. E. Berg-Dammer, H. Henckes, H. C. Nahscr, et al., *J. Neurosurgery*, № 6, 222 – 230 (1996).
30. S. L. Barnwell, W. M. Clark, T. T. Nguyen, et al., *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, № 5, 1817 – 1822 (1994).
31. J. F. Liang, Y. Li, and V. C. Yand, *Tromb. Res.*, **1.1**(50), 439 – 358 (2000).
32. M. Cronqvist, L. Pierot, A. Boulin, et al., *AJNR Am. J. Neuro-radiol.*, № 19, 157 – 165 (1998).
33. M. Komiyama, A. Nishio, and Y. Nishijama, *Neurosurgery*, № 2, 359 – 364 (1994).
34. S. Endo, N. Kuwayama, Y. Hirashima, et al., *AJNR Am. J. Neuro-radiol.*, № 19, 1169 – 1175 (1998).
35. E. C. Halcy, D. E. Levy, T. G. Brolt, et al., *Stroke*, № 23, 641 – 645 (1992).
36. R. Jahan, G. R. Duckwiler, and C. S. Kidwell, *AJNR Am. J. Neuro-radiol.*, № 20, 1291 – 1299 (1999).
37. A. Furtan, *JAMA*, **282**(1), 2003 – 2011 (1999).
38. K. Ekseth and S. Bostrom, *Neurosurg.*, **43**(40), 960 – 965, (1998).
39. Y. L. Fray, G. J. Muio, G. G. McDongall, et al., *Stroke*, **30**(3), 489 – 494 (1999).
40. M. B. Horowitz and P. Purdy, *Ann Neurol.*, № 38, 58 – 67 (1995).

Поступила 06.06.02