

УДК 616.831-005.1:616.15.151.5:615.03

Тромболитическая терапия у больных с острыми ишемическими и геморрагическими нарушениями мозгового кровообращения

Цимейко О.А., Березюк М.В., Мороз В.В., Скорохода И.И., Шахин Н.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

Рассмотрены основные положения, касающиеся механизмов действия тромболитических средств, дана сравнительная характеристика препаратов. Представлены положительные и отрицательные стороны применения активаторов плазминогена при лечении острого ишемического инсульта (ОИИ), внутримозговых гипертензивных гематом, внутрижелудочковых кровоизлияний.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, фибринолиз, активаторы плазминогена.

Цереброваскулярная патология в структуре заболеваемости занимает первое место по инвалидизации взрослого населения [4] и второе место — в структуре общей смертности населения Украины. Понимание важности вопроса подталкивает нейрохирургов к поиску новых технологий, которые позволили бы улучшить функциональный исход и уменьшить летальность. Этому способствует совершенствование методов нейровизуализации, нейронавигации, внедрение миниинвазивных вмешательств, пришедших на смену открытым операциям, что позволяет достичь уменьшения тяжести повреждения вещества мозга, длительности патологического процесса [4, 6].

Относительно современным и, несомненно, перспективным методом лечения острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является тромболитическая терапия. Использование прямых тромболитических средств обеспечивает лизис как внутрисосудистых тромбов, так и тромбов, образовавшихся вследствие разрыва сосуда. На современном этапе применение тромболитической терапии показано для лечения:

- острого тромбоза синусов, мозговых и внемозговых магистральных сосудов;
- гипертензивных внутримозговых гематом;
- внутрижелудочковых кровоизлияний с тапнойдой ликворных путей;
- субарахноидальных кровоизлияний, обусловленных разрывом церебральных аневризм;
- осложнений, возникших при выполнении эндоскопического вмешательства [6, 13, 16, 43].

Адекватное функционирование системы гемостаза поддерживается взаимодействием ее основных компонентов: активации и агрегации тромбоцитов, коагуляции, фибринолиза. Процессы формирования тромба и его лизиса происходят параллельно и иницируются одними механизмами.

Понятие «фибринолиз» подразумевает не просто ферментное расщепление молекулы фибрина, а специфическое расщепление, обусловленное особым ферментом крови — плазмином, в силу его максимального биологического сродства к этому белку. Расщепление фибрина возможно и под действием других протеаз (трипсина, химотрипсина, нейтрофильной эстеразы, коллагеназы, катепсинов), однако такой неспецифический протеолиз (плазминнезависимый, или альтернативный фибринолиз) в классическом представлении к системе фибринолиза отношения не имеет.

По аналогии с системой свертывания крови, в фибринолитической системе различают внутренний и внешний пути активации и выделяют третий, альтернативный путь (активация под действием стрептокиназы) [6, 12].

Внутренний путь активации является основным и запускается XII фактором (фактором Хагемана). В активной форме XIIa играет роль непрямого активатора плазминогена, активированная фибринолитическую систему двумя путями: как и стрептокиназа, является активатором проактиватора плазминогена и участвует в превращении прекалликреина в калликреин. Калликреин воздействует на плазминоген, активируя его в плазмин; образовавшийся плазмин способен расщеплять и сам фактор XIIa, высвобождая фрагменты, способствующие образованию значительного количества калликреина, а через него — плазмину.

При внешней, или клеточной, активации плазминогена в кровоток поступает тканевой активатор плазминогена (tPA), который синтезируется в клетках эндотелия сосудов, в основном малых вен. Секретция tPA клетками эндотелия осуществляется постоянно и усиливается под действием различных стимулов, в частности, тромбина, тканевой гипоксии, стимуляции β -адренорецепторов сосудов, хирургической травмы, некоторых лекарственных средств (адреналин, вазопрессин и его аналоги, никотиновая кислота). Плазминоген и tPA обладают выраженным сродством к фибрину. При появлении фибрина плазминоген и его активатор связываются с ним с образованием тройного комплекса (фибрин-плазминоген-tPA), все составляющие которого расположены так, чтобы происходила эффективная активация плазминогена. Таким образом, плазмин образуется прямо на поверхности фибрина, который в последующем подвергается протеолитической деградации.

Отложения фибрина, расположенные вне кровотока, могут в равной мере элиминироваться за счет внешней активации фибринолиза. Такой активатор, как урокиназа, синтезирующаяся в почечных канальцах, может непосредственно активировать плазминоген, находящийся в кровяных сгустках мочевых путей, и, таким образом, растворять эти сгустки. Более того, при повреждении тканей тканевой активатор высвобождается в межклеточное пространство [1, 11, 13, 16].

Антифибринолитическая система представлена двумя группами природных ингибиторов: в первую входят ингибиторы, непосредственно связывающие

плазмин, во вторую — инактивирующие ферменты, принимающие участие в превращении плазминогена в плазмин. К первой группе относятся альфа-2-антиплазмин, альфа-2-макроглобулин, антитромбин III, альфа-1-ингибитор протеаз; ко второй — специфические белки, тормозящие ферментное действие активаторов плазминогена. Наиболее физиологически значимым является ингибитор активатора плазминогена эндотелиального типа (РАI-1). Он инактивирует как тканевой, так и урокиназные типы активаторов, синтезируется в клетках эндотелия, тромбоцитах и моноцитах. Секретция его усиливается при действии tPA, тромбина, цитокинов, медирующих воспаление, бактериальных эндотоксинов [1, 13, 16].

В настоящее время выделяют пять поколений активаторов плазминогена [6, 13]. Хотя действие активаторов всех пяти видов основано на протеолизе одной и той же пептидной связи плазминогена, все они различаются по происхождению и свойствам [13].

К первому поколению относят природные активаторы плазминогена — стрептокиназу и урокиназу. Они не имеют высокого сродства к фибрину и способствуют интенсивной системной активации плазминогена, что значительно ограничивает их применение, учитывая риск возникновения геморрагических осложнений [6, 9, 11, 13].

Ко второму поколению относятся также природные активаторы, но обладающие значительным сродством к фибрину и активирующие плазминоген только на поверхности сгустка. В эту группу входят проурокиназа и tPA [2, 6, 11, 13].

Активаторы третьего поколения (ретептаза, ланотептаза, Е6010, саруплаза) получены с помощью генной инженерии. Для них характерно пролонгированное действие, повышенное тромболитическое действие и слабое влияние на системную активацию фибринолиза, что достигнуто путем соединения каталитической части активаторов плазминогена с распознающими зону тромбоза фрагментами молекул других белков. Первый тип химерных молекул состоит из фрагментов моноклональных антител к фибрину и проурокиназы с низкой молекулярной массой. Активация активатора урокиназы осуществляется в этой биомолекуле тромбином, что делает эту химерную форму специфичной к свежим тромбам. Производные второго типа химерных активаторов представляют фрагменты моноклональных антител к фибрину, связанные с тканевым активатором плазминогена. Химерные производные третьего типа состоят из частей тканевого активатора плазминогена и каталитической части урокиназы. Эта форма осуществляет эффективный тромболлиз в меньших дозах, чем природные активаторы [2, 10, 11, 13].

Активаторы плазминогена четвертого поколения получены путем сочетанного применения приемов биологического и химического синтеза. В качестве распознающей части использованы Р-селектин и аннексин V. Р-селектин — белок, синтезируемый эндотелием и тромбоцитами, обеспечивает адгезию тромбоцитов, ускоряя тромбообразование. Аннексин V нацеливает активатор плазминогена на тромб благодаря его способности прочно связываться с мембранами активированных тромбоцитов. В качестве каталитической части используют фрагменты

тканевого активатора плазминогена и проурокиназы. Эти производные практически не ингибируются РАI-1 [5, 13, 52, 53].

Тромболитические композиции пятого поколения предполагают комбинированное введение разных активаторов плазминогена с комплементарным механизмом действия и фармакокинетически различным профилем, достоверно способствуют эффективному тромболизису *in vitro* [5]. Например, комплекс tPA и ковалентного конъюгата урокиназа-фибриноген. Эта композиция состоит из невысоких доз указанных компонентов, в 4–20 раз меньших, чем используемые для монотерапии. Такое уменьшение доз существенно снижает стоимость тромболитической терапии, ограничивающую ее внедрение [2, 6, 9, 10].

Сегодня в Украине зарегистрированы и разрешены к использованию препараты стрептокиназы: стрептаза и строкиназа; урокиназа; актилизе (альтептаза).

Одно из первых сообщений об успешном применении прямых фибринолитических средств появилось в 1955 г., когда G. Tillet использовал стрептокиназу для лечения тромбоза и эмболии в артериальной и венозной системе [6].

В 1975 г. Е.И. Чазов осуществил успешный коронарный тромболизис с использованием фибринолитика [6, 11, 13].

В нейрохирургии применение фибринолитических средств связано с попытками найти новые методы лечения ОИИ. В 1985 г. J.A. Zivin с коллегами в эксперименте показали, что тромболизис с tPA, проведенный в первые часы после возникновения ОИИ, позволяет значительно улучшить неврологические функции [16]. В 1988 г. J.A. Scott и соавторы использовали прямые тромболитические средства для лечения тромбоза синусов твердой оболочки головного мозга [7]. Пусковым механизмом при возникновении ОИИ является окклюзия сосуда, что обуславливает цепь патологических изменений, следствием которых является гибель нейронов. Но при этом необратимые изменения в нервных клетках возникают при скорости кровотока менее 8–10 мл на 100 г/мин, вокруг этой зоны образуется зона, в которой скорость кровотока не превышает 20 мл на 100 г/мин, не функционирующая, но сохраняющая жизнеспособность. Лечение направлено на восстановление перфузии именно в зоне ишемической полутени, а реканализация тромбированного сосуда является наиболее важным звеном в комплексе лечебных мероприятий. Окончательно оценить объем повреждения, и, соответственно, определить методы лечения позволяют данные магниторезонансной томографии в диффузионно и перфузионно взвешенных режимах с последующим сопоставлением полученных результатов — определением объема ишемической полутени.

На основании анализа результатов исследований, проведенных сотрудниками национального института неврологических заболеваний и инсульта США (NINDS), а также европейских программ ECASS I и ECASS II (European Cooperative Acute Stroke Study) определены четкие критерии отбора пациентов, разработана методика проведения тромболитической терапии. В 1996 г. начато клиническое использование tPA при ОИИ в сроки до 3 ч с момента появления

симптомов. При применении tPA в более поздние сроки или несоблюдении критериев отбора больных не выявлены существенные различия показателей в исследуемых и контрольных группах. В 2003 г. в руководстве Американской ассоциации по ведению ОИИ, внутривенное применение tPA названо единственным эффективным вмешательством. Таким образом, сегодня рекомендовано введение tPA в дозе 0,9 мг на 1 кг массы тела, но не более 90 мг внутривенно в течение 1 ч, при этом 10% вводятся болюсно за 1 мин; при возможности начала терапии в первые 3 ч [16]. В исследованиях по применению других тромболитических средств для лечения ОИИ не выявлены преимущества по сравнению с tPA. Так, исследования с использованием стрептокиназы были прекращены в связи с преобладанием неблагоприятных результатов.

В процессе разработки находится метод внутриартериального введения тромболитических препаратов. При применении урокиназы у 14 из 26 пациентов отмечены положительные результаты, у 10 — возникло кровоизлияние, из них умерли 3 [32]. Внутриартериальное введение урокиназы и альтептазы способствовало реканализации церебральных сосудов у 21–72% больных [20]. А.И. Qureshi сообщил о внутриартериальном использовании tPA (в дозе 40 мг) через 1–8 ч с момента заболевания у 8 пациентов. Препарат вводили суперселективно. Положительные результаты отмечены у 4 больных, у 2 — возникло внутримозговое кровоизлияние [42]. Также рассматривались варианты комбинированного введения tPA — внутривенно 0,6 мг на 1 кг массы тела за 30 мин и в последующем внутриартериально — до 20 мг за 2 ч. Но хотя установлено, что такое сочетанное применение препарата способствует успешной реканализации при сохранении достаточного уровня безопасности, метод пока не одобрен для широкого применения [16].

В 1988 г. J.A. Scott и соавторы впервые использовали урокиназу местно, в целях устранения тромбоза синусов твердой оболочки головного мозга [2, 7, 46]. М. Nogowits осуществил интрадуральную инфузию урокиназы 13 больным, у 4 из них еще до введения препарата диагностирован геморрагический инсульт. Несмотря на это, положительный результат был достигнут у 10 больных [29]. В дальнейшем К. Ekseth успешно дополнил открытую тромбэктомии локальным введением tPA (8 мг) для лечения тромбоза синусов твердой оболочки головного мозга у 3 больных [22].

При наличии гипертензивных внутримозговых гематом, подлежащих оперативному лечению, применяют различную тактику, в зависимости от локализации и объема гематомы. Выделяют путаминальные, субкортикальные гематомы и гематомы мозжечка [45, 48]. Некоторые авторы используют более тонкое разделение гематом по локализации: 1 — лобарные (субкортикальные); 2 — путаминально-паллидарные; 3 — путаминально-капсулярные; 4 — путаминально-капсулярно-таламические; 5 — таламокапсулярные; 6 — таламические; 7 — таламостволовые; 8 — таламо-капсулярно-стволовые; 9 — мозжечковые; 10 — мозжечково-стволовые; 11 — стволовые. Тип 2 и 3 соответствует латеральным гематомам, 4 — смешанным, 5–8 — медиальным, 9–11

— гематомам субтенториальной локализации. Такая градация позволила авторам более точно определять распространенность поражения невралных структур и, соответственно, прогнозировать результаты лечения при использовании различных методов [15]. Субкортикальные и мозжечковые гематомы обычно подлежат открытому удалению, поскольку их поверхностное расположение позволяет осуществить энцефалотомию с незначительной травматизацией мозга. В лечении путаминальных и медиальных гематом в настоящее время все шире внедряют миниинвазивные вмешательства с использованием фокального фибринолиза [4, 14, 18, 26, 34, 50]. Операцию выполняют при наличии выраженного очагового дефицита и отсутствии прогрессирования дислокационного синдрома, при уровне сознания до сопора (9 баллов по ШКГ). Пункционная аспирация и фибринолиз являются резервными методами при удалении субкортикальных и мозжечковых гематом, осложненных тяжелыми соматическими заболеваниями [4, 6].

Впервые использовали фибринолиз для удаления внутримозговых гематом японские нейрохирурги. В 1984 г. К. Matsumoto и соавторы [36] для лечения 51 больного с инсульт-гематомой применили стереотаксическую аспирацию с последующим введением 6000 IU урокиназы в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида с интервалом 6–12 ч до полного удаления гематомы. Операцию выполняли под местной анестезией, доказав возможность хирургического лечения инсульт-гематомы у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Внедрение миниинвазивных вмешательств позволяет в значительной степени улучшить функциональный исход, снизить летальность (с 35 до 18%) и практически вдвое снизить частоту возникновения повторного кровоизлияния [6]. Так, В.В. Крылов [4] при сравнении результатов применения открытого (1-я группа) и пункционного (2-я группа) методов отметил, что летальность в группе больных с путаминальными гематомами, оперированных открытым методом, составила 65%, пункционным — 27%. При субкортикальных гематомах летальность была практически одинаковой в обеих группах — соответственно 24 и 23,5%. В группе больных с мозжечковыми гематомами результаты применения пункционного метода были вдвое лучше, чем открытого (соответственно 33 и 64%).

А.С. Сарибекян и соавторы [15] проанализировали результаты хирургического лечения гипертензивных гематом у 180 больных пункционно-аспирационным методом с использованием проурокиназы. Введение препарата и аспирацию остатков гематомы проводили через 12–24 ч. Частота сеансов (от 2 до 5) зависела от объема гематомы, оставшегося после аспирации. Послеоперационная летальность составила 18,8%, частота тяжелой инвалидизации — 14,7%. Положительные результаты достигнуты у 40,2% пациентов. Радикальность удаления гематомы — показатель, полученный при сравнении исходного объема гематомы и ее объема после проведения фибринолиза и удаления катетера, составила в среднем 87%. Авторами сделан вывод, что метод наиболее эффективен при медиальных и смешанных гематомах, а также может быть методом выбора при гематомах мозжечка.

D. Hanley [27] сообщил о результатах исследования CLEAR IVH (Clot Lysis: Evaluating Accelerated Resolution of Intraventricular Hemorrhage), проведенном в 2004 г. Установлено, что применение rtPA эффективно и безопасно при геморрагическом инсульте. В небольших дозах — по 3 мг, вводимых через 12 ч в полость гематомы, он способствовал уменьшению ее размеров на 50% в сутки, тогда как при естественном течении процесса объем гематомы уменьшается на 10% в сутки.

Лечение считают эффективным, если через 1 сут объем гематомы уменьшится до $\frac{1}{3}$ исходного. При этом фибринолиз прекращают. Если сохраняется большой объем, введение препарата продолжают еще до 48 ч, но не более 72 ч из-за высокого риска возникновения гнойных осложнений [6, 7].

Необходимо отметить, что для интратекального и локального растворения сгустков, в отличие от внутрисосудистого, требуются меньшие дозы активаторов плазминогена. Это можно объяснить тем, что период их активности в кровеносном русле составляет 5–20 мин, а в спинномозговой жидкости (СМЖ) — до 3 ч [47, 51]. Так, для удаления внутримозговых гематом и внутрижелудочковых кровоизлияний требуется 15 000–30 000 МЕ стрептокиназы, при внутриахиллярном введении — 300 000 МЕ [11, 51]. С той же целью урокиназу вводят в дозе 50 000–60 000 IU, tPA — 0,33–1,5 мг с экспозицией в течение 3–6 ч [23–25, 35, 37, 56].

Интенсивно изучаются механизмы воздействия фибринолитических препаратов на сгустки крови и их взаимодействие с веществом и оболочками головного мозга. Определены некоторые аспекты морфогенеза кровоизлияния: введение препарата способствует быстрому (в течение 1 сут) уменьшению объема воздействия сгустков вследствие гемолиза эритроцитов и дезорганизации нитей фибрина, что, наряду с интенсивной макрофагальной реакцией, обуславливает значительное уменьшение зоны перифокального повреждения мозга. В конечном итоге эти процессы способствуют скорейшей и полноценной репарации как вещества, так и оболочек мозга [6]. Однако необходимо заметить, что некоторые исследователи не выявили достоверных положительных результатов при использовании нового метода. Авторы связывают это с действием продуктов распада сгустков либо агрессивным действием самих препаратов на ткань мозга, оболочки, эндимию желудочков. Так, A. Whitelaw и соавторы [54] в 2000 г. представили результаты рандомизированного исследования, в котором изучали влияние интравентрикулярного введения стрептокиназы на летальность и частоту возникновения гидроцефалии у новорожденных детей с внутрижелудочковыми кровоизлияниями. Несмотря на быструю санацию СМЖ, не установлены различия показателей в основной и контрольной группах.

Внутрижелудочковые кровоизлияния являются тяжелым осложнением разрыва артериальной аневризмы и артериовенозных мальформаций. Летальность при этом достигает 80% [3, 8, 17, 21, 28]. Выделяют три основных механизма танатогенеза: острая окклюзионная гидроцефалия [3, 17, 33, 44]; ишемия моста и продолговатого мозга вследствие прямого сдавления при тампонаде IV желудочка

[28]; прогрессирование ангиоспазма под действием продуктов свертывающей и противосвертывающей систем [23, 31, 38, 41, 49]. Установлены три основных варианта попадания крови в систему желудочков: перфорация конечной пластинки III желудочка; ретроградный заброс через отверстия Люшка и Мажанди; прорыв крови из внутримозговой гематомы в желудочек [2]. Применение фибринолитических средств у пациентов с внутрижелудочковым кровоизлиянием позволяет устранить окклюзию уже в 1-е сутки, санировать СМЖ — в среднем за 3 сут, тогда как естественный процесс санации СМЖ длится до 1,5 мес [39]. Несмотря на быстрый лизис тромбов и санацию СМЖ, летальность сохраняется на высоком уровне — до 70%. Основной причиной смерти больных является субтотальная ишемия головного мозга. Необходимо отметить, что в 1997 г. проведены исследования свертывающей и фибринолитической активности СМЖ после внутрочерепного кровоизлияния. Показано значительное повышение уровня PAI-I, что резко замедляет фибринолиз и способствует прогрессированию вазоспазма [30]. Таким образом, именно высокий уровень PAI-I обуславливает декомпенсированную ишемию мозга и, соответственно, неблагоприятный исход. Для решения данной проблемы авторы предлагают одновременное использование фибринолиза и ликворосорбции [2, 6].

D.J. Niewkamp [40], анализируя результаты лечения 343 больных с внутрижелудочковым кровоизлиянием, установил, что при консервативном лечении частота летальных случаев была 78%, при использовании наружного вентрикулярного дренирования — 58%, при сочетанном применении наружного вентрикулярного дренирования и фибринолитической терапии — 6%; частота инвалидизации больных — соответственно 90, 89 и 34%.

Одним из первых об успешном использовании фибринолитических средств у пациентов с аневризматическим кровоизлиянием сообщил J.M. Zabramski [56]. У 10 пациентов интрадистериально вводили tPA в дозе 0,5 мг через каждые 8 ч, трехкратно. Положительные результаты в виде уменьшения степени вазоспазма достигнуты у 9 больных, полный лизис сгустков — через 24 ч с момента операции. Применение урокиназы для предотвращения вазоспазма предложил M. Yoshida [55]. В 1994 г. M. Usui и соавторы [53] опубликовали результаты исследования с участием 111 пациентов, которым в течение 48 ч с момента разрыва аневризмы в послеоперационном периоде проводили тромболитическую терапию. Больные были распределены на три группы. Пациентам первой группы (60) вводили урокиназу интрадистериально в дозе 60 000 IU в 500 мл изотонического раствора натрия хлорида в течение 7 сут. Пациентам второй группы (22) вводили tPA эндолумбально в дозах от 0,042 до 1 мг через 24 ч после выключения аневризмы из кровотока. Третья группа контрольная — 29 пациентов. Частота возникновения вазоспазма в контрольной группе составила 50%, при использовании урокиназы — 22,9%, tPA — 11,8%.

Риск возникновения интраоперационных осложнений при проведении диагностической ангиографии составляет в среднем 1–2,6%, эндоваскулярного выключения аневризмы с использованием спиралей — 8,2%, баллонов — 11–19%.

М. Cronqvist [19] сообщает, что при эмболизации внутричерепной аневризмы у 352 больных интраоперационные осложнения возникли у 19 (5,4%), в том числе у 18 — во время операции, у 1 — через 1 ч после нее. Тромболитическая терапия начата немедленно. Введение урокиназы в дозе 150 000–200 000 IU (со скоростью 20 000 IU/мин в течение 30–60 мин) способствовало полной реканализации — у 10 (53%) пациентов, частичной — у 9 (47%).

Обзор литературы посвящен, безусловно, актуальному и перспективному методу лечения. Можно надеяться, что его дальнейшее развитие позволит по-новому взглянуть на проблему цереброваскулярной патологии, и он займет свое место в неотложной нейрохирургии.

Список литературы

- Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. — К.: Здоровья. — 1993. — 344 с.
- Буров С.А., Ситников А.Р. Использование прямых тромболитиков при интравентрикулярных кровоизлияниях, обусловленных разрывами аневризм и артерио-венозных мальформаций // Нейрохирургия. — 2004. — №3. — С. 51–55.
- Крылов В.В. Гидроцефальный синдром при нетравматических внутричерепных кровоизлияниях // Нейрохирургия. — 2000. — №1 — 2. — С. 72.
- Крылов В.В., Буров С.А., Галанкина И.Е., Дашьян В.Г. Локальный фибринолиз в хирургии внутричерепных кровоизлияний // Нейрохирургия. — 2006. — №3. — С. 4–12.
- Крылов В.В., Буров С.А., Дашьян В.Г. Тромболитизис в неотложной нейрохирургии. // Здоровоохранение и мед. техника. — 2004. — № 10 (14). — С. 24–25.
- Крылов В.В., Буров С.А., Талыпов А.Э., Гунба Д.Д. Возможности применения стрептокиназы для хирургического лечения травматических внутричерепных гематом // Нейрохирургия. — 2004. — №4. — С. 15–21.
- Крылов В.В., Дашьян В.Г. Выбор метода хирургического лечения гипертензивных гематом // Нейрохирургия. — 2005. — №2. — С. 10–16.
- Лебедев В.В., Крылов В.В., Холодов С.А. Хирургия аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния. — М.: Медицина. — 1996. — 255 с.
- Максименко А.В., Тищенко Е.Г. Комбинированный тромболитизис - новое направление исследования активаторов плазминогена третьего поколения // Вопр. биол. мед. и фармакол. химии. — 2000. — №1. — С. 1–10.
- Максименко А.В., Тищенко Е.Г., Добровольский А.Б. Стратегия тромболитизиса: сочетанное действие активаторов плазминогена. Тромболитические композиции // Хим.-фарм. журн. — 1998. — Т. 32, №4. — С. 12–13.
- Панченко Е.П. Тромболитические средства. Часть 3. // Клини. фармакология и терапия. — 1998. — №7. — С.84–88.
- Петрищев Н.Н., Папаян Л.П. Гемостаз. — СПб.: СПбГМУ. — 1999. — 117 с.
- Рожченко Л.В. Тромболитическая терапия в современной нейрохирургической практике // Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова. http://www.neuro.neva.Ru/Russian/Issues/Articles_3_2001/rozchenko.htm
- Сарибекян А.С., Полякова Л.И. Пункционная аспирация гипертензивных гематом с использованием локального фибринолиза // Материалы II Съезда нейрохирургов Российской Федерации. — Н. Новгород, 1998. — С. 193–194.
- Сарибекян А.С., Полякова Л.И. Результаты хирургического лечения больных с гипертензивными внутримозговыми гематомами пункционно-аспирационным способом в сочетании с локальным фибринолизом проурокиназой // Вопр. нейрохирургии. — 2003. — №3. — С.8–11.
- Яворская В.А., Фломин Ю.В., Дьолог Н.В., Гребенюк А.В. Тромболитическая терапия при инсульте // Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьковский городской центр цереброваскулярной патологии, Харьковская городская клиническая больница №7. <http://www.health-ua.org/article/health/1046.html>
- Brinker T., Seifert V., Dietz H. Subacute hydrocephalus after experimental subarachnoid hemorrhage: its prevention by intrathecal fibrinolysis with recombinant tissue plasminogen activator // J. Neurosurg. — 1992. — N31. — P. 301–311.
- Brott T.G., Halcy E.C. Jr., Levy D.F. et al. Urgent therapy for stroke. I: pilot study of tissue plasminogen activator administration within 90 minute // Stroke. — 1992. — N23. — P.632–640.
- Cronqvist M., Pierot L., Boulin A. et al. Local intraarterial fibrinolysis of thromboemboli occurring during endovascular treatment of intracerebral aneurysm: A comparison of anatomic results and clinical outcome // Am. J. Neuroradiol. — 1998. — N19. — P.157–165.
- Del Zoppo G.J. Thrombolytic therapy in treatment of stroke // Drugs. — 1997. V.54, N3. — P.90–99.
- Donauer E., Reif J., Al-Khalaf B. et al. Intraventricular hemorrhage caused by aneurysms and angiomas // Acta Neurochir. — 1993. — V.122. — P.23–31.
- Ekseth K., Bostrom S. Reversibility of severe sagittal sinus thrombosis with open surgical thrombectomy combined with local infusion of tissue plasminogen activator: technical case report // J. Neurosurg. — 1998. — V.43, N4. — P.960–965.
- Findlay J.M., Kassell N.F., Weir B.K.A. et al. A randomized trial of intra-operative, intracisternal tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm // J. Neurosurg. — 1995. — V.37. — P.168–178.
- Goh K.Y.C., Poon W.S. Recombinant tissue plasminogen activator for the treatment of spontaneous adult intraventricular hemorrhage // Surg. Neurol. — 1998. — V.50. — P.526–532.
- Grabhb P.A. Traumatic intraventricular hemorrhage activator: technical case report // J. Neurosurg. — 1998. — V.43. — P.966–969.
- Griesemen D.A., Treodorou A.A., Berg R.A., Spera T.D. Local fibrinolysis in cerebral venous thrombosis // Pediatr. Neurol. — 1994. — V.10, N1. — P.78–80.
- Hanley D., Hacke W. Critical care and emergency medical neurology in stroke // Stroke. — 2005. — V.36. — P.205–207.
- Hijdra A., Van Gijn J. Early death from rupture of an intracranial aneurysm // J. Neurosurg. — 1982. — V.57. — P.765–768.
- Horowitz MB, Purdy P. Unwin H: Treatment of dural sinus thrombosis using selective catheterization and urokinase // Ann Neurol. — 1995. — N38. — P.58–67.
- Ikedo K., Asakura H., Futami K. Coagulative and fibrinolytic activation in cerebrospinal fluid and plasma after subarachnoid hemorrhage // J. Neurosurg. — 1997. — V.41, N2. — P.344–350.
- Itoh S., Sasaki T., Asai A., Kuchino Y. Prevention of delayed vasospasm by an endothelin ETA₁ receptor antagonist. BQ-123 change in ETA₁ receptor mRNA expression in a canine subarachnoid hemorrhage model // J. Neurosurg. — 1994. — N81. — P.759–764.
- Jahan R., Duckwiler G.R., Kidwell C.S. Intraarterial thrombolysis for treatment of acute stroke: experience in 26 patients with long-term follow up // Am. J. Neuroradiol. — 1999. — N20. — P.1291–1299.
- Kayimoto Y., Ohta T. Comparison of intrathecally administered urokinase, tissue-type plasminogen activator, and combination of urokinase and lysine plasminogen for clot lysis after experimental subarachnoid hemorrhage in dogs // J. Neurosurg. — 1997. — V.40. — N3. — P.572–577.

34. Kim M.N., Kim E.Y., Song J.H., Shin K.M. Surgical options of hypertensive intracerebral hematoma: stereotactic endoscopic removal versus catheter drainage // *J. Korean Med. Sci.* — 1998. — V.13, (N5). — P.533–540.
35. Liang J.F., Li Y., Yand V.C. The potential mechanism for the effect of heparin on tissue plasminogen activator-mediated plasminogen activation // *Tromb. Res.* — 2000. — V.197, N5. — P.439–458.
36. Matsumoto K., Hondo H. CT-guided stereotactic evacuation of hypertensive intracerebral hematomas // *J. Neurosurg.* — 1984. — V.61. — P.440–448.
37. Mizoi K., Yoshimoto T., Fujiwara S. et al. Prevention of vasospasm by clot removal and intrathecal bolus injection of tissue-type plasminogen activator. Preliminary report // *J. Neurosurg.* — 1991. — N28. — P.807–813.
38. Mizoi K., Yoshimoto T., Takahashi A. et al. Prospective study on the prevention of cerebral vasospasm by intrathecal fibrinolytic therapy with tissue-type plasminogen activator // *J. Neurosurg.* — 1993. — N78. — P.430–437.
39. Neuhaus K.L., Feuerer W., Jeep-Tebbe S. et al. Improved thrombolysis with a modified dose regimen of recombinant tissue-type plasminogen activator // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 1989. — N14. — P.1566–1569.
40. Niewkamp D.J., de Gans, Renkelg J. Treatment and outcome of severe intraventricular extension in patients with subarachnoid or intracerebral hemorrhage: systematic review of the literature // *J. Neurol.* — 2000. — V.247. — P.117–121.
41. Ohman J., Servo A., Heiskanen O. Effect of intrathecal fibrinolytic therapy on clot lysis and vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1991. — N75. — P.197–201.
42. Qureshi A.I., Luft A.R., Sharna M. Intraarterial tissue plasminogen activator for ischemic stroke: an acceleration dosing regimen // *J. Neurosurg.* — 2000. — V.47, N2. — P.1140–1145.
43. Qureshi A.I., Luft A.R., Sharna M. et al. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: Part I. Pathophysiological and pharmacological features // *J. Neurosurg.* — 2000. — V.46, N6. — P.1344–1359.
44. Rohde V., Schaller C., Hassler W.E. Intraventricular recombinant tissue plasminogen activator for lysis of intraventricular hemorrhage // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 1995. — N58. — P.447–451.
45. Schutz H. Intracerebral hemorrhage // *Ther. Umsch.* — 1996. — Bd.53, H7. — S.590–596.
46. Scott J.A., Pascuzzi R.M., Hall P.V., Becker G.L. Treatment of dural sinus thrombosis with local urokinase infusions // *J. Neurosurg.* — 1988. — N68. — P.284–287.
47. Seifert V., Eisert W.C., Stoike D., Coetz C. Efficacy of single intra cisternal bolus injection of recombinant tissue plasminogen activator to prevent delayed cerebral vasospasm after experimental subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1989. — N25. — P.590–598.
48. Steiger H.J. Surgical therapy of intracerebral hemorrhages // *Ther. Umsch.* — 1996. — Bd.53, H7. — S.597–599.
49. Stopke D., Seifert V. Single intracisternal bolus injection of recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: Preliminary assessment of efficacy and safety in an open clinical study // *J. Neurosurg.* — 1992. — N30. — P.877–881.
50. Teernstra O.P., Evers S.M., Lodder J. et al. Stereotactic treatment of intracerebral hematoma by means of a plasminogen activator: a multicenter randomized controlled trial (SICHPA) // *Stroke.* — 2003. — V.34, N4. — P.968–974.
51. Treggiary-Venzi M.M., Sutery H.M., Romand Y.A. Rewiev of medical prevention of vasospasm after aneurysmal subarachnoid: A problem of Neurointensive Care // *J. Neurosurg.* — 2001. — V.48. — N2. — P.249–262.
52. Ujnen H.R., Collen D. Fibrinolytic agents: Mechanisms of activity and pharmacology // *Thromb. Haemost.* — 1995. — N74. — P.387–390.
53. Usui M., Saito N., Hoya K., Todo T. Vasospasm prevention with postoperative intrathecal thrombolytic therapy: A retrospective comparison of urokinase, tissue plasminogen activator, and cisternal drainage alone // *J. Neurosurg.* — 1994. — V.34. — P.235–245.
54. Whitelaw A. Intraventricular streptokinase after intraventricular hemorrhage in newborn infants // <http://www.nichd.nih.gov/COCHRANE/Whitela2/Whitelaw.htm>
55. Yoshida Y., Ueki S., Takahashi A. et al. Intrathecal irrigation with urokinase in ruptured cerebral aneurysm cases // *Neurol. Med. Chir. (Tokyo).* — 1985. — V.25. — P.989–997.
56. Zabramski J.M., Spetzler R.F., Lee K.S. et al. Phase I trial of tissue plasminogen activator for the prevention of vasospasm in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage // *J. Neurosurg.* — 1991. — N75. — P.189–196.

**Тромболітична терапія у хворих
з гострими ішемічними і геморагічними
порушеннями мозкового кровообігу
Цимейко О.А., Березюк М.В., Мороз В.В.,
Скорохода І.І., Шахін Н.**

Розглянуті основні положення механізмів дії тромболітичних засобів, проведена порівняльна характеристика препаратів. Наведені позитивні і негативні сторони застосування активаторів плазміногену при лікуванні гострого ішемічного інсульту, внутрішньомозкових гіпертензивних гематом, внутрішньошлуночкових крововиливів.

**Thrombolytic therapy in patients with acute
ischemic or hemorrhagic stroke
Tsimeyko O.A., Berezyuk M.V., Moroz V.V.,
Skorokhoda I.I., Shahin N.**

The main mechanisms of thrombolytic drugs' effects, and their comparative analysis are presented.

Advantages and disadvantages of plasminogen activator for acute ischemic stroke treatment, hypertensive intracerebral hematomas, intraventricular hemorrhages are demonstrated.