

Місце низькомолекулярних гепаринів в профілактиці тромбозів

Доц. М. В. Бондар

Кафедра анестезіології та ІТ НМАПО
імені П.Л.Шупика,

Головний анестезіолог ДОЗ КМДА

Актуальність проблеми

- В світі майже 25 млн людей щорічно гине від тромбозів судин
- Від артеріальних тромбозів (інфаркт міокарду, ішемічний інсульт)- більше 18 млн
- Від ТЕЛА – 7 млн
- За даними клініки Мейо, за останні 25 років зниження кількості ТЕЛА і ВТ нижніх кінцівок у чоловіків не спостерігається, а частота даних захворювань у жінок навіть збільшилась

Актуальність проблеми

- Особлива небезпека внутрішньосудинного утворення тромбів полягає в раптовості їх виникнення
- Біля 50% хворих з масивною ТЕЛА помирають на протязі 30 хв. з моменту виникнення
- Летальність серед пацієнтів з ТЕЛА, які не отримували лікування складає 30-40%
- Більше 90% смертей фіксується у тих хворих, у яких емболія не була діагностована
- Однак у випадках своєчасної діагностики і адекватної терапії летальність знижується до 8-10%
[Naes I.A. et al., 2007]

Механізми утворення тромбів

- Утворення тромбів відбувається в результаті складної взаємодії між ендотелієм судин, тромбоцитами, факторами згортання крові, природніми антикоагулянтами і фібринолітичною системою крові
- За Р. Вірховим на формування внутрішньосудинного тромбу впливають три чинники: пошкодження судинної стінки, сповільнення кровоплину і підвищення згортання крові

Механізми утворення тромбів

- У разі венозного тромбоутворення такий компонент, як пошкодження судинної стінки, відіграє значно меншу роль, чим у випадках формування артеріального тромбу, оскільки в більшості випадків венозна стінка залишається інтактною
- Вважають, що у разі венозного тромбозу найважливішим є підвищення згортання крові, що отримало назву **тромбофілії**

Поняття тромбофілія

- Тромбофілія – це особливість організму, яка визначає його підвищену схильність до формування внутрішньосудинних тромбів в звичайних умовах, за відсутності інших захворювань
- Як правило, більшість відомих на сьогоднішній день тромбофілій є генетично детермінованими і передаються спадково

Різновиди тромбофілій

- Вроджений дефіцит антитромбіну III, який інгібує фактор Ха і тромбін та реалізує антикоагулянтну активність гепарину
- Поширеність в популяції людей 1 на 5000
- Описано більше 130 генетичних мутацій
- Серед хворих з тромбоемболічними ускладненнями частота дефіциту АТ III складає 3-8%
- Дефіцит АТ III успадковується за аутосомно-домінантним типом

Різновиди тромбофілій

- Спадковий дефіцит природнього антикоагулянта – **протеїну С**
- Це вітамін К-залежний білок, який інактивує фактори Va і VIIIa, активує фібриноліз за рахунок інактивації інгібіторів активаторів плазміногену, порушує рецепторну структуру тромбоцитів і фактора X
- Дефіцит **протеїну С** виявляється у 1 із 200-500 людей
- На сьогоднішній день описані біля 160 різновидів генетичних аномалій, які призводять до виникнення дефіциту **протеїну С**

Різновиди тромбофілій

- Спадковий дефект **протеїну S**, який є кофактором протеїну C; його дефіцит призводить до розвитку тромбозів
- Дефіцит **протеїну S** зустрічається приблизно у 1 із 500 людей
- Зараз описані майже 200 різних мутацій, які призводять до дефіциту **протеїну S**
- Відносний ризик ВТ і рецидивування ВТЕ аналогічний ризику у разі дефіциту протеїну C

Різновиди тромбофілій

- Спадкова нездатність крові пацієнта реагувати на активований протеїн С в результаті генетичного дефекту формування молекули фактора V – **хвороба фактора V –Лейден**
- На сьогодні це одна із самих поширених форм тромбофілій – зустрічається у 20-64% хворих ідіопатичними ВТ, підвищує ризик розвитку тромбозів у 3 – 100 разів

Різновиди тромбофілій

- Спадкова гіперпродукція протромбіну в результаті мутації гену, відповідального за формування молекули протромбіну
- Поширеність даної мутації в популяції складає 2-3%
- У випадках носійства цього дефекту ризик тромбоутворення підвищується в 3-5 разів

Різновиди тромбофілій

- Спадкове підвищення в крові концентрації **гомоцистеїну**, метаболіту амінокислоти метіоніну, підвищує схильність до тромбоутворення в 2,5 рази
- **Гомоцистеїн** блокує кофактор протеїну C - **тромбомодулін**, знижує активність протеїнів C і S, активує фактори прокоагуляції V і VII, пригнічує активність антитромбіну, індукує активність тканьового фактору, блокує тканьовий активатор плазміногену, посилює агрегацію тромбоцитів і ріст ендотеліальних клітин, підвищує активність фактора фон Віллебранда, знижує концентрацію власного гепарину
- На рівень гомоцистеїну впливає багато зовнішніх факторів: вік, стать, дієта, паління, арт.гіпертензія, гіперхолестеринемія, вживання кофе, алкоголю та інш.
- Найпоширеніша форма тромбофілії – зустрічається у 5-15% населення Європи

Різновиди тромбофілій

- На сьогоднішній день виявлено біля 20 різних форм тромбофілій, які вносять суттєвий вклад в розвиток тромбозів
- Таким чином, можливо стверджувати, що переважна більшість пацієнтів з ВТ або ТЕЛА мають той або інший різновид спадкової або набутої тромбофілії
- Цей факт практично зводить на нівець наші зусилля профілактики венозних ТЕ ускладнень за допомогою прямих і непрямих антикоагулянтів, оскільки сама антикоагулянтна терапія зумовлює формування набутої тромбофілії після її відміни за рахунок розвитку дефіцитів АТ III (НФГ,НМГ), протеїну С (непрямі антикоагулянти)

Різновиди тромбофілій

- Вирішення проблеми запобігання розвитку набутих тромбофілій уявляється можливим за умови тривалого застосування антикоагулянтного препарату, який проявляє свій ефект не викликаючи розвиток дефіцитів АТ-III і протеїну С, та існує в ін'єкційній та таблетованій формі (для можливості тривалого застосування)

Низькомолекулярні гепарини

- В зв'язку з вищевикладеним, нашу увагу привернув низькомолекулярний гепарин – **пентосан полісульфат** (М.маса=4000-6000 Da), який має подібний до НМГ фармакологічний профіль і одночасно володіє тромболітичним та гіпохолестеринемічним ефектами
- Антикоагулянтні властивості пентосану полісульфату зумовлені інактивацією фактора Ха, антитромбін-III-незалежною інактивацією фактора IIa і тромболітичною активністю
- Всі гепарини є глікозаміногліканами, утвореними дицукровими комплексами альфа-глюкозаміну з сечовою кислотою. Для нейтралізації тромбіну молекула гепарину повинна містити 9 таких дицукрових комплексів, а для нейтралізації фактора Ха – тільки пентацукровий комплекс

Пентосан полісульфат

- Тому застосування пентосану не супроводжується виснаженням АТ III, а навпаки спостерігається підвищенням його активності, що дозволяє тривалий час (на протязі декількох місяців) застосовувати цей препарат без формування штучної АТ-III-залежної тромбофілії [М.В.Кінах,2007]
- Ще однією перевагою даного антикоагулянта є його існування в ін'єкційній та таблетованій формі

Результати застосування пентосану в клініці

- Пентосан в дозі 50 мг п/ш 1 раз на добу для профілактики п/о тромбозу глибоких вен гомілки у пацієнтів після операцій на органах черевної порожнини виявився таким же ефективним і безпечним, як і фрагмін в дозі 16мг/добу [L.Kollar,2005]
- Пентосан в дозі 100 мг / добу рекомендується для застосування після реконструктивних операцій на стегново-підколінному артеріальному сегменті для профілактики п/о тромботичних ускладнень [Никульников П.И.,2008]

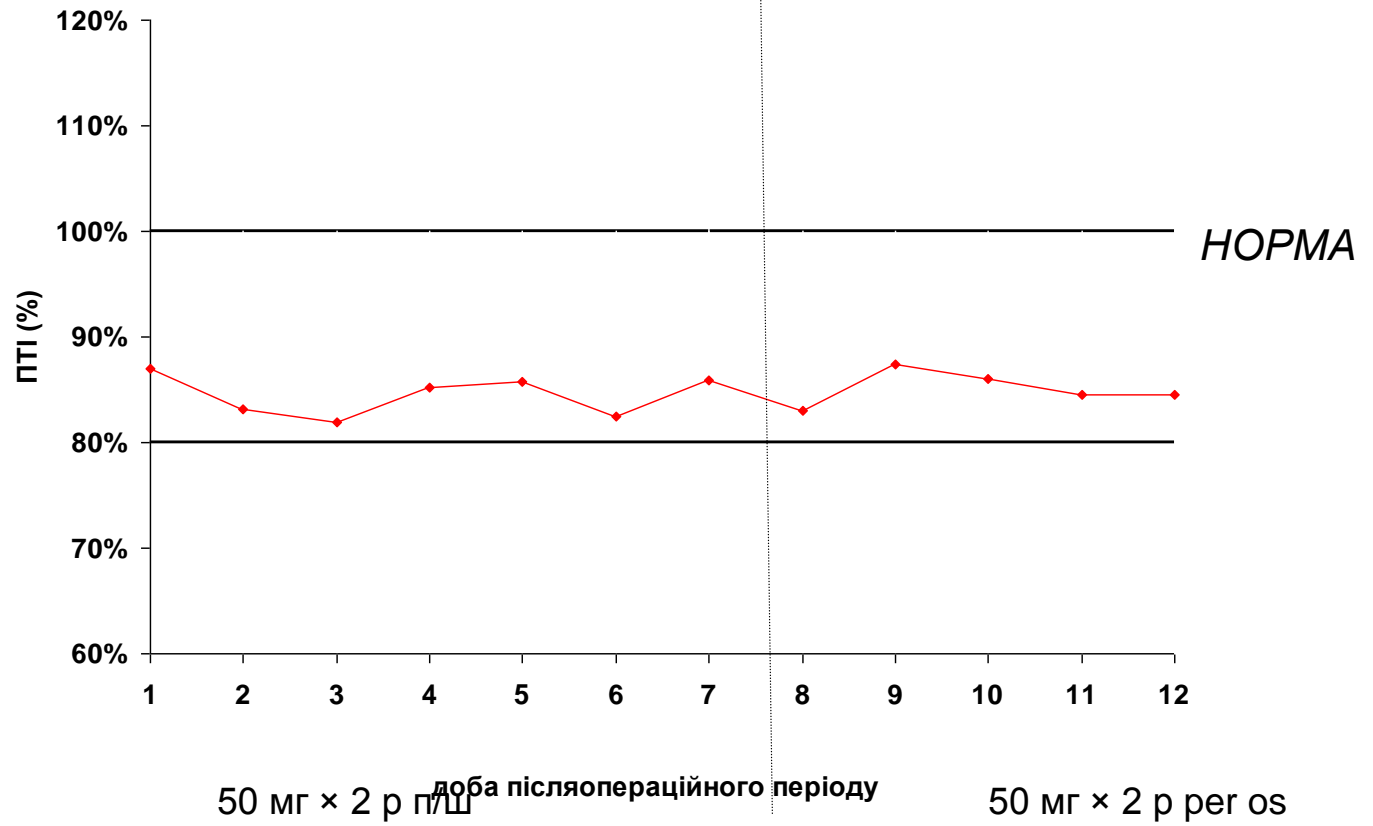
Результати власних досліджень тромболітичної активності пентосану

- Пентосан в дозі 50 мг п/ш 2 рази на добу був застосований в п/о періоді у 31 хворого на протязі 7 діб з наступним продовженням прийому per os в дозі 50 мг 2 рази на добу з метою профілактики п/о тромботичних ускладнень після ПДР у зв'язку з раком Фатерового сморчка (6 хв.), мастектомії (8 хв.), операції Гартмана (9 хв.), операції з приводу п/о гігантської вентральної грижі (3 хв.), операцій з приводу гнійних ускладнень некротичного панкреатиту (5 хв.)

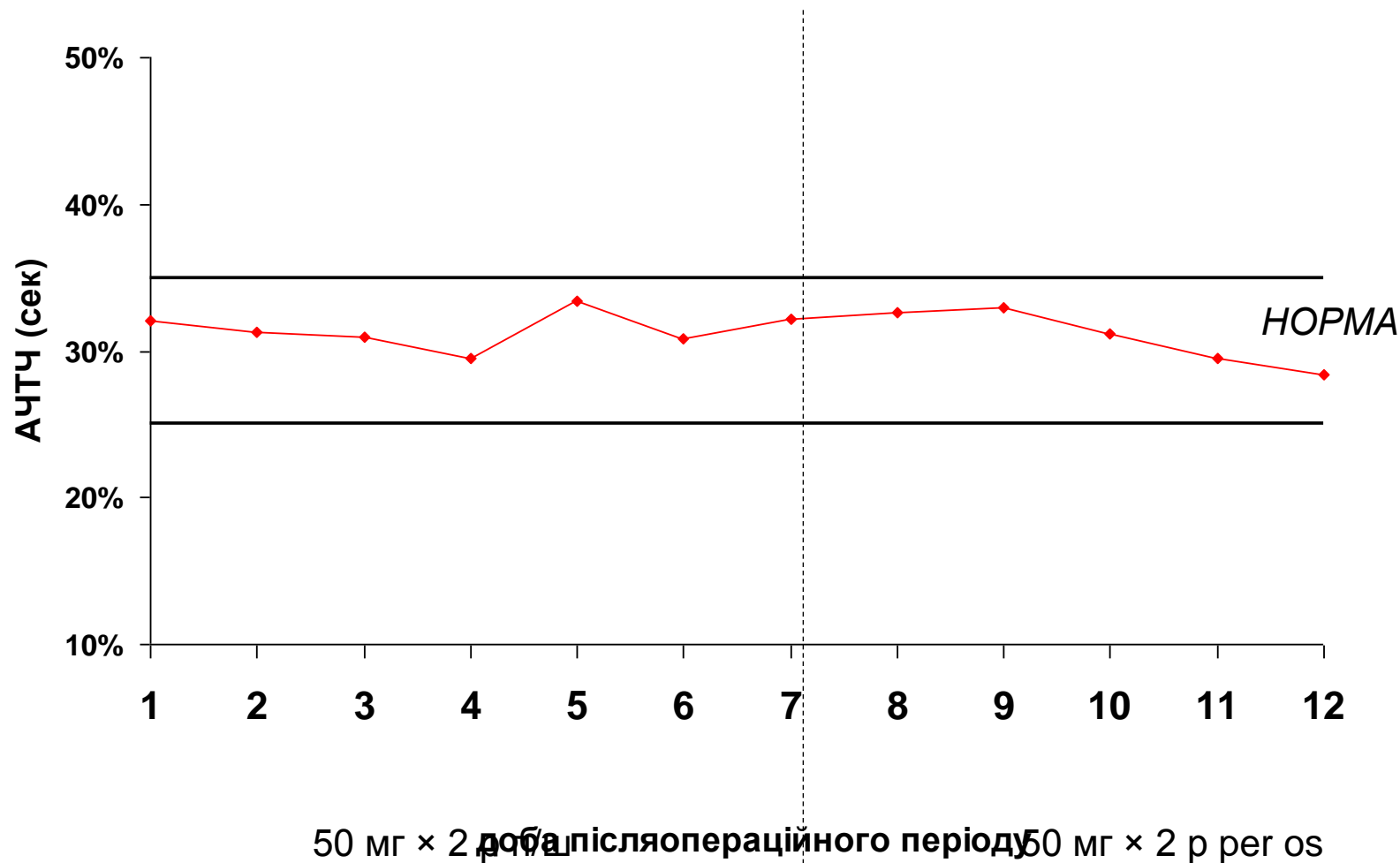
Дослідження тромболітичної активності пентосану

- Контролювали традиційні показники коагулограми і концентрацію продуктів деградації фібриногену в крові, як показника активності фібринолізу
- Динаміка показників коагуляційного і антикоагуляційного потенціалів представлена на наступних рисунках

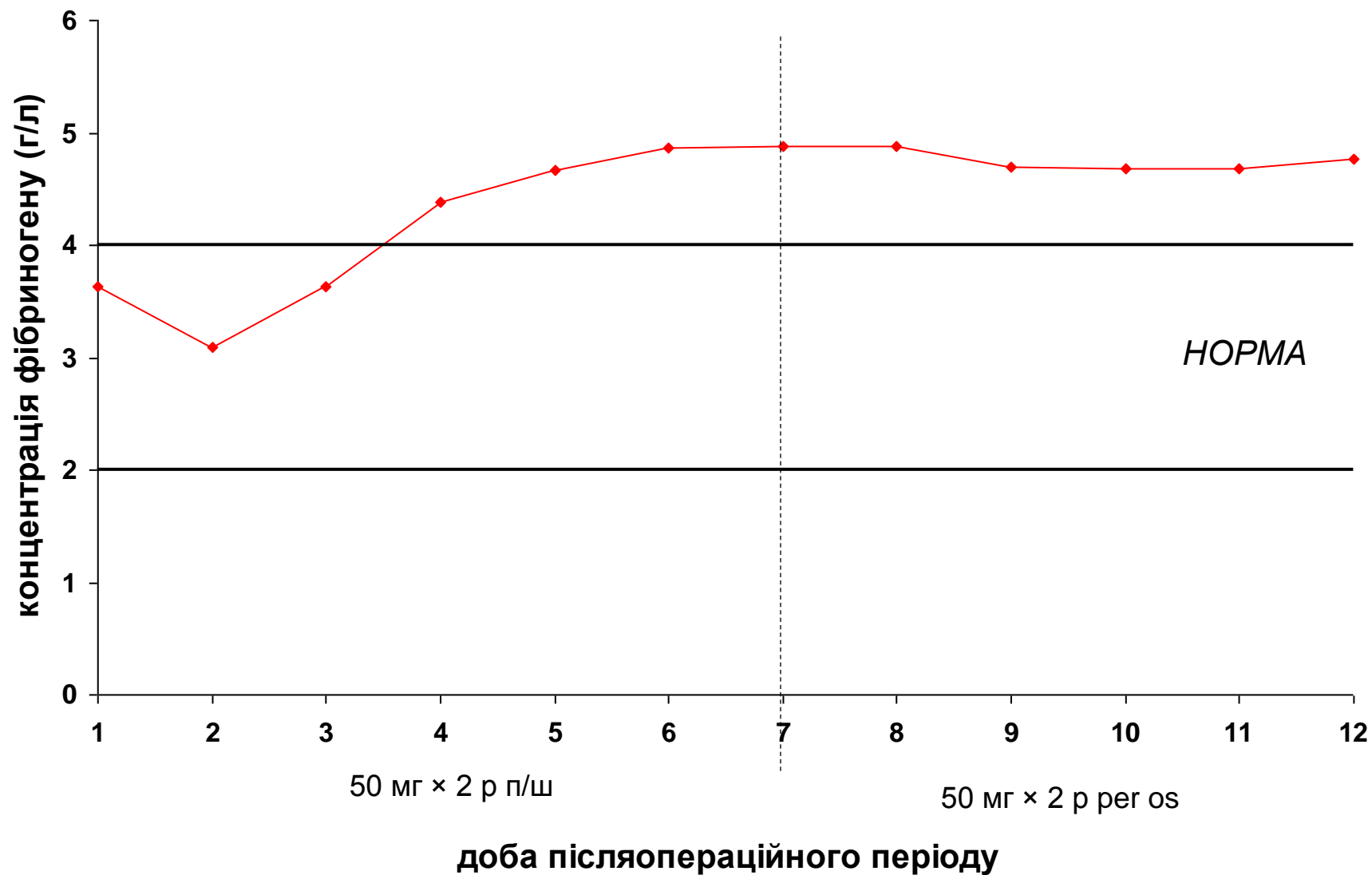
Динаміка протромбінового індексу



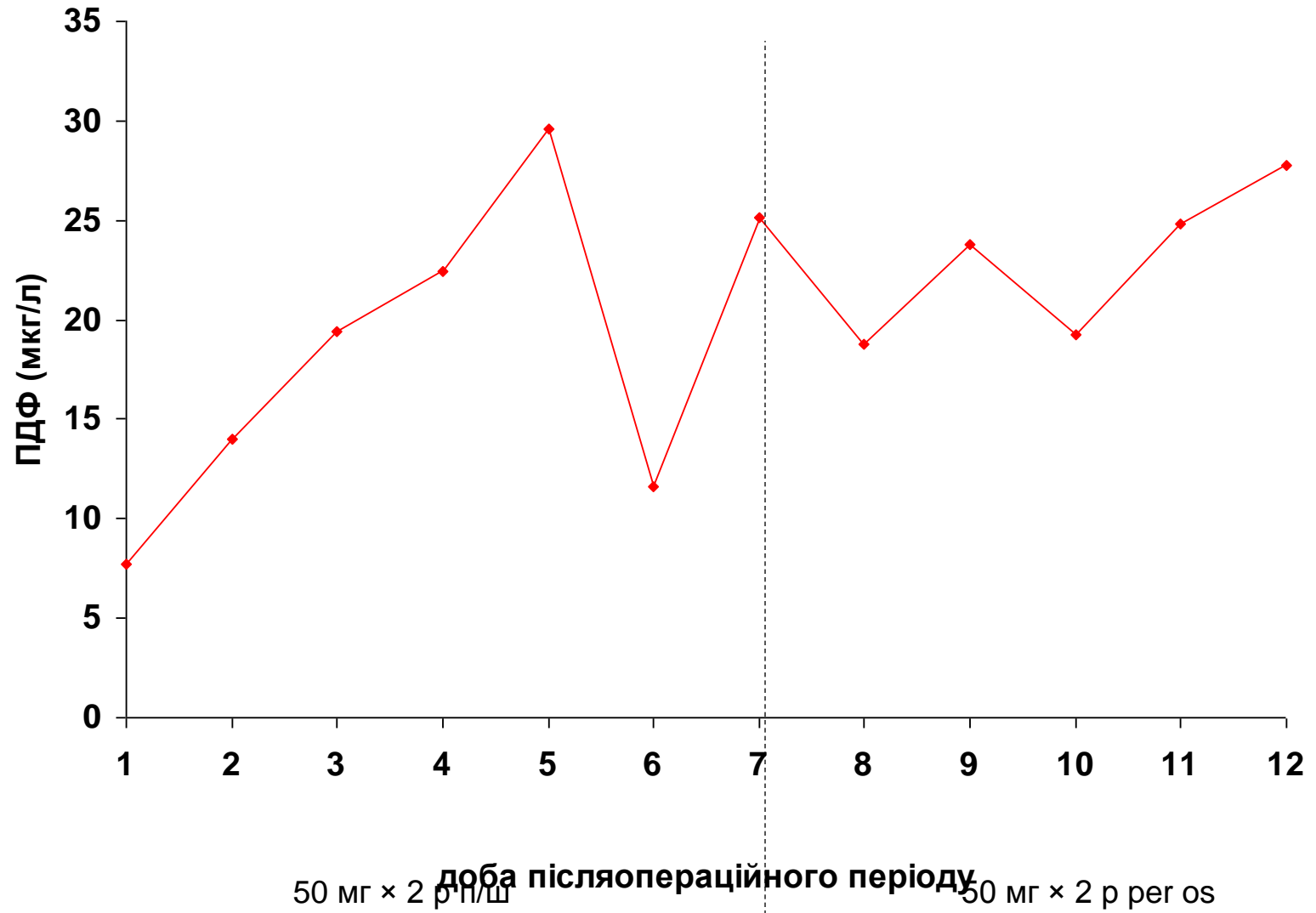
Динаміка активованого часткового тромбопластинового часу



Динаміка концентрації фібриногену



Динаміка продуктів деградації фібрину



Висновки:

- Пентосан полісульфат в дозі 50 мгх2 р/д п/ш або перорально, проявляючи помірний антикоагулянтний ефект, утримує прокоагуляційний потенціал крові в межах фізіологічної норми на протязі всього післяопераційного періоду (Рис.1, 2)

Висновки:

- Пентосон полісульфат у вказаних дозах стримує розвиток надмірної післяопераційної гіперфібриногенемії, як прояву надмірної СЗР (Рис.3)
- Пентосан полісульфат в післяопераційному періоді суттєво активує природній фібриноліз, сприяючи реваскуляризації та регенерації травмованих тканин (Рис.4)

Висновки:

- Пентосан полісульфат попереджує розвиток ДВЗ-синдрому
- Пентосан полісульфат може використовуватись в ранньому післяопераційному періоді для профілактики післяопераційних тромботичних ускладнень без ризику виникнення післяопераційних кровотеч

ДЯКУЮ ЗА УВАГУ !