

УДК 616-005.6

БОНДАР М.В., БЕШЛЕЙ І.А., АРЕШНИКОВ Д.Б., КРАВЧЕНКО О.В., ЦВИК І.М.  
Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика,  
кафедра анестезіології та інтенсивної терапії, м. Київ  
Київська міська клінічна лікарня № 10

## ДО ПИТАННЯ ЗАПОБІГАННЯ ВИНИКНЕННЮ НАБУТИХ ТРОМБОФІЛІЙ У ПРОЦЕСІ ПРОВЕДЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЇ ТЕРАПІЇ

**Резюме.** У статті наведені сучасні уявлення про механізми гемостазу, згортання крові та фібринолізу; описані відомі на сьогодні вроджені та набуті тромбофілії, механізм дії прямих і непрямих антикоагулянтів; обґрунтовано доцільність використання Пентосану полісульфату з метою профілактики артеріальних, венозних тромбозів, набуті тромбофілії; наведений невеликий власний досвід застосування Пентосану полісульфату для профілактики тромботичних післяопераційних ускладнень в абдомінальній хірургії.  
**Ключові слова:** гемостаз, згортання крові, фібриноліз, вроджені тромбофілії, набуті тромбофілії, прямі антикоагулянти, непрямі антикоагулянти, Пентосан полісульфат.

На сьогодні проблема тромбозів артеріальних і венозних судин залишається актуальною. Від тромбозів судин щорічно помирає майже 25 млн людей: від тромбозу артерій (інфаркт міокарда, ішемічний інсульт, мезентеріальний тромбоз та ін.) — понад 18 млн, від тромбоемболії легеневої артерії (ТЕЛА) — 7 млн. За даними клініки Мейо, за останні 25 років у чоловіків не відбулось зниження кількості ТЕЛА та венозних тромбозів нижніх кінцівок, а у жінок частота вищевказаних захворювань навіть збільшилась. В умовах багатопрофільного стаціонару ТЕЛА спостерігається у 15–20 пацієнтів на 100 пролікованих. Летальність у результаті виникнення ТЕЛА навіть у клініках розвинутих країн досягає 50 %. ТЕЛА є причиною смерті у 5 % випадків після загальнохірургічних втручань і в 23,7 % — після ортопедичних операцій [1]. Особлива небезпека внутрішньосудинного утворення тромбів полягає в тому, що вони зазвичай виникають зненацька. Близько 50 % хворих із масивною ТЕЛА помирають протягом 30 хвилин із моменту її виникнення. Летальність серед пацієнтів із ТЕЛА, які не отримували специфічного лікування, становить 30–40 %, а якщо емболія не була діагностована — 90 %. Однак у випадках своєчасної діагностики й адекватної терапії даний показник знижується до 8–10 %.

Утворення тромбів відбувається в результаті складної взаємодії між ендотелієм судин, тромбоцитами, факторами згортання крові, природними антикоагулянтами та фібринолітичною системою крові.

Ендотелій судин — це сукупність ендотеліальних клітин, що моношарово вистилають внутрішню поверхню судинної стінки на всьому протязі від ма-

гістральних артерій до капілярів, від венул до найбільших венозних судин, від лімфатичних капілярів до найбільших колекторів лімфи [2]. Тому довжина безперервного шару ендотеліальних клітин в організмі дорослої людини становить близько 7 км, а площа відповідає площі футбольного поля або шести тенісних кортів. Згідно з сучасними уявленнями, ендотелій — це найбільший активний ендокринний орган в організмі, що розташовується в усіх органах і тканинах і безперервно синтезує біологічно активні субстанції, які беруть участь у регуляції згортання та фібринолізу крові, судинного тонуусу, артеріального тиску, фільтраційної функції нирок, скоротливості серця, метаболічної активності мозку, запальних, протизапальних, імунних механізмів, адгезії лейкоцитів і тромбоцитів до своєї поверхні, росту клітин судин, модуляції окислення ліпідів, проникності судин. Здоровий ендотелій регулює антикоагулянтні, фібринолітичні та антитромботичні функції, що забезпечуються збалансованою продукцією ендотеліоцитами антикоагулянтів і компонентів фібринолітичної системи (простациклін, тканинний активатор плазміногену, антитромбін III, гепариноподібні глікозаміноглікани, тромбомодулін, протеїн С і S, інгібітор шляху тканинного фактора) та прокоагулянтів (інгібітор активатора плазміногену, компоненти VI фактора згортання крові, фактор Віллебранда, тромбоксан В2) [3, 4].

© Бондар М.В., Бешлей І.А., Арешніков Д.Б.,  
Кравченко О.В., Цвик І.М., 2015

© «Медицина невідкладних станів», 2015

© Заславський О.Ю., 2015

Антитромботичні ефекти ендотелію проявляються пригніченням адгезії та агрегації тромбоцитів монооксидом азоту і простагліцином [5–7].

Плазматичні фактори згортання крові наведені нижче.

**Фібриноген (фактор I)** — глікопротеїн плазми крові (молекулярна маса = 340 тис. D), що складається з двох однакових субодиниць, з'єднаних S-S зв'язками, кожна з яких містить три поліпептидні ланцюги: альфа-ланцюг містить 610 амінокислотних залишків, бета-ланцюг — 461 і гамма-ланцюг — 411. Ці ланцюги також з'єднані між собою 29 S-S зв'язками з утворенням третинної структури фібриногену. Під дією тромбіну фібриноген перетворюється у фібрин. Молекулярні аномалії фібриногену (часто вроджені) можуть призводити до порушення однієї зі стадій його перетворення на фібрин, що порушує згортання крові і може викликати кровоточивість.

**Фібрин (фактор Ia)** — білок, що утворюється з фібриногену шляхом декількох стадій. Під дією тромбіну від фібриногену відокремлюються пептиди А і Б (молекулярна маса відповідно близько 2000 і 2500 D) з утворенням фібрин-мономеру. Потім відбувається спонтанна агрегація фібрин-мономерів в агрегати фібрину, що утворюються під дією фібрин-стабілізуючого фактора (**фактор XIIIa**), — фібрин-полімер (згорток).

**Протромбін (фактор II)** — глікопротеїн плазми крові (молекулярна маса = 68–70 тис. D), що синтезується в печінці під дією вітаміну К, білкова частина молекули складається з одного поліпептидного ланцюга із 582 амінокислотних залишків, на N-кінці якого знаходиться 10 залишків глутамінової кислоти; плазматична концентрація становить 1,4–2,1 мкмоль/л.

**Тромбін (фактор IIa)** — глікопротеїн, фермент класу гідролаз, утворюється з протромбіну шляхом обмеженого протеолізу й карбоксилювання в його молекулі 10 залишків глутамінової кислоти (цей процес відбувається в печінці під дією ферменту гамма-глутамілкарбоксилази, кофактором якого є відновлена форма вітаміну К), складається з легкого (36 амінокислотних залишків) і важкого (256 амінокислотних залишків) ланцюгів, з'єднаних між собою S-S зв'язком; каталізує перетворення фібриногену в фібрин і стимулює активацію, адгезію й агрегацію тромбоцитів, має мітогенну активність стосовно фібробластів, що зумовлює загоєння ранової поверхні судин.

**Тканинний фактор (фактор III)** — ліпопротеїн (молекулярна маса = 167 млн D), що вивільнюється в разі пошкодження ендотелію судин (наприклад, розрив атеросклеротичної бляшки), вступає в контакт з кров'ю з наступною послідовною каскадною активацією факторів згортання — VII, VIIa, X, IX, Xa, IXa, з кінцевим утворенням тромбіну із протромбіну.

**Фактори згортання крові**, що виконують роль попередників ферментів або кофакторів ферментних систем каскадного протеолізу, що призводить до

утворення тромбіну: іони кальцію (фактор IV), проакцелерин (фактор V), акцелерин (фактор Va), проконвертин (фактор VII), конвертин (фактор VIIa), антигемофільний глобулін А (фактор VIII), фактор Крістмаса (фактор IX, антигемофільний глобулін B), фактор Прауера — Стюарта (фактор X, молекулярна маса = 87 тис. D), фактор XI (фактор Розенталя, стабілізуючий фактор, молекулярна маса = 330–340 тис. D).

Протромбін, проакцелерин, проконвертин, фактор Прауера — Стюарта, фактор Крістмаса синтезуються в печінці під дією вітаміну К. Відновлена форма вітаміну К бере безпосередню участь в активації вищеперерахованих факторів згортання крові, виступаючи коферментом ферментної системи гамма-глутамілкарбоксилази. Під дією цього ферменту відбувається карбоксилювання амінокислотних залишків глутамінової кислоти в молекулах факторів згортання крові і їх активація. У процесі перетворення в молекулах факторів згортання крові глутамату в карбоксилглутамат відновлена форма вітаміну К перетворюється в окислену форму — епоксид вітаміну К, який не має властивості стимулювати синтез факторів згортання крові в печінці.

Активація, адгезія й агрегація тромбоцитів відбувається поблизу місця ушкодження ендотелію дуже швидко і практично одночасно під впливом тромбіну, який утворився з протромбіну в результаті каскадної активації факторів згортання крові тканинним фактором. У процесі активації тромбоцитів у них збільшується вміст кальцію, що індукує в них активність скорочувальних протеїнів, що, у свою чергу, призводить до зміни форми тромбоцитів у вигляді появи відростків, до значного підвищення їх рухливості, до збільшення площі їхньої поверхні й активації їхнього рецепторного апарату. Ці зміни сприяють агрегації тромбоцитів, їх адгезії до структур ушкодженої судинної стінки, залученню нових тромбоцитів із системної циркуляції з формуванням первинного тромбоцитарного тромбу. Активація, адгезія й агрегація тромбоцитів є процесами, що взаємно підтримують одне одного, під час яких тромбоцити вивільняють біологічно активні субстанції, які ще більшою мірою підвищують активність тромбоцитів, перешкоджають лізису тромбу (інгібітор активації плазміногену — PAI-1), сприяють вазоконстрикції (серотонін, тромбоксан A<sub>2</sub>). До тромбоцитарних факторів згортання крові також належать: фактор 1 — адсорбований на поверхні тромбоцитів проакцелерин (5 % від загального вмісту проакцелерину); фактор 3 — необхідний для утворення тромбіну із протромбіну; фактор 4 — антигепариновий фактор, що гальмує антитромбопластинову та антитромбінову дію гепарину, відповідає за агрегацію тромбоцитів; фактор 8 (тромбостенін) — бере участь у процесі ретракції фібрину.

Утворення під дією тромбіну фібринових ниток із фібриногену формує сіткоподібну структуру тромбу, що зміцнює початково рихлий первинний тромбоцитарний тромб. Фрагменти тромбу і тромбоцитарні агрегати можуть від'єднуватись від осно-

вної структури тромбу й викликати вазоконстрикцію, емболізацію і тромбоз інших судин.

До плазматичних факторів протизгортальної системи крові належать: протеїн С — це неактивна форма антикоагулянту (концентрація в крові = 4–500 нг/мл); активований протеїн С, що утворюється під впливом тромбіну після сполучення останнього з тромбомодуліном ендотелію судин (концентрація в плазмі = 1–3 нг/мл) й пригнічує активність факторів згортання крові Va та VIIa в присутності протеїну S як кофактора; антитромбін III, що бере участь в інактивації факторів згортання крові IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa; плазміноген, плазмін, що активують фібриноліз.

Вперше чітка теорія тромбоутворення була запропонована й експериментально доведена у 1846–1856 роках німецьким патологом Рудольфом Вірховим, який дійшов висновку, що на формування внутрішньосудинного тромбу можуть впливати пошкодження судинної стінки, сповільнення швидкості кровотоку й підвищена схильність крові до згортання. Якщо ушкодження судинної стінки в разі атеросклеротичної першопричини тромбоутворення сумнівів не викликає, то причини венозного тромбозу до кінця не виявлені. У випадках венозного тромбоутворення такий компонент, як ушкодження судинної стінки, відіграє значно меншу роль, ніж у разі формування артеріального тромбу, тому що в більшості випадків венозна стінка залишається інтактною. Вважають, що найбільш важливим у таких випадках є підвищена схильність крові хворих до згортання, що отримала назву тромбофілії. Тромбофілія — це підвищена схильність організму до формування внутрішньосудинних тромбів у звичайних ситуаціях за відсутності захворювань, що супроводжуються підвищеним згортанням крові.

Підтвердження припущення про існування тромбофілій було отримано лише в середині 60-х років ХХ століття. У 1965 році норвезький дослідник Олаф Егеберг описав сім'ю, члени якої мали схильність до виникнення тромбозів у молодому віці. Дана тенденція передавалась спадково і проявлялась у багатьох членів сім'ї. Досліджуючи кров осіб, які страждали від тромбозів, О. Егеберг виявив у даних людей різке зниження рівня антитромбіну III (АТ-III), що належить до групи природних антикоагулянтів організму. Його роль полягає в інактивації природних факторів згортання крові Xa і IIa (тромбіну), а також у забезпеченні антикоагулянтної дії нефракціонованого гепарину, який реалізує свій антикоагулянтний ефект шляхом зв'язування з АТ-III і факторами згортання крові IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa в потрійний комплекс із подальшою інактивацією перерахованих вище факторів згортання. Поширеність у популяції дефіциту АТ-III становить 1,0 на 5000 людей [8]. На сьогодні описано понад 130 різних генетичних мутацій, що призводять до розвитку дефіциту АТ-III. Серед хворих із тромбоемболічними ускладненнями (ТЕУ) частота дефіциту АТ-III становить 3–8 %. Дефіцит АТ-III успадковується за автосомно-домінантним типом. Більшість носіїв цієї патології — гетерози-

готи, так як гомозиготи помирають дуже рано від тромбоемболічних ускладнень.

Через 15 років була виявлена друга причина можливої тромбофілії — дефіцит ще одного природного антикоагулянту — протеїну С. Це зробив американець Джонні Гріффін у 1981 році [8]. Протеїн С належить до вітамін-К-залежних білків. Його функція полягає в інактивації факторів Va і VIIa, активації фібринолізу шляхом нейтралізації інгібіторів активаторів плазміногену, а також в ушкодженні рецепторної структури тромбоцитів і структури фактора X. Гомозиготний дефект даного білка несумісний із життям і призводить до загибелі новонароджених у перші дні життя або ще внутрішньоутробно. Дефіцит протеїну С виявляється в 1 з 200–500 людей [9]. На даний час описано близько 160 різновидів генетичних аномалій, які призводять до виникнення дефіциту протеїну С. Гомозиготні носії дефіциту протеїну С, у яких рівень даного білка нижче 1 %, нежиттєздатні і помирають відразу після народження або в материнському лоні.

У 1984 році Ч. Едмон і П. Комп описали спадкову схильність до тромбозів у результаті дефекту в пацієнтів протеїну S, кофактора протеїну С [10]. В організмі людини протеїн S існує у двох різновидах: вільному і зв'язаному. У крові він циркулює в комплексі з білком комплементу, який його зв'язує. Синтез цього білка також залежить від вітаміну К, а його недостатність призводить до розвитку тромбозів. Гомозиготні форми дефіциту протеїну S, як і протеїну С, несумісні з життям. Дефіцит протеїну S зустрічається приблизно в 1 з 500 людей [11]. Зараз описано майже 200 різних мутацій, що призводять до дефіциту даного білка. Відносний ризик венозних тромбоемболій і їх рецидивування аналогічний ризику в разі дефіциту протеїну С. Передається дефект за автосомно-домінантним типом.

У 1993 році шведським вченим Б'єрном Дальбеком описана сімейна тромбофілія, причиною якої була неспроможність крові пацієнта реагувати на активований протеїн С. Це відбувалось у результаті генетичного дефекту формування молекули фактора V [12]. Цю тромбофілію назвали «резистентність до активованого протеїну С». Так як розшифрування дефектної молекули фактора V (дефект полягав в заміні амінокислоти аргініну на глутамін в 506-му положенні) було зроблено в Лейдені, то захворювання стали називати «хвороба фактора V Лейден» [13]. На сьогодні це одна з найпоширеніших форм тромбофілій. Вона зустрічається у 20–64 % хворих на ідіопатичні венозні тромбоемболії. Поширеність даної мутації в популяції залежить від раси. Її частота серед здорових людей білої раси становить 2–15 %. Ця форма тромбофілії практично не зустрічається в людей монголоїдної та негроїдної рас. Наявність цього різновиду тромбофілії підвищує ризик розвитку тромбозів у гетерозигот у 3–8 разів, у гомозигот — у 80–100 разів.

Наступним етапом вчення про тромбофілії було відкриття в 1996 році мутації гена, який відповідає за формування молекули протромбіну. Пошире-

ність даної мутації становить 2–3 %. У разі носійства даного дефекту ризик тромбоемболізації підвищується в 3–5 разів. Мутація гена протромбіну зазвичай зустрічається в осіб європейської раси, частіше спостерігається в мешканців берегів Середземного моря і рідше — серед населення Північної Європи [27].

Суттєвим прогресом у розумінні розвитку підвищеної схильності організму людини до тромбоемболізації стало виявлення зв'язку між частотою тромбозів і рівнем гомоцистеїну крові. Було виявлено, що гіпергомоцистеїнемія підвищує схильність до розвитку тромбозів у 2,5 рази. Відомо, що гомоцистеїн — це сульфгідрильна амінокислота, яка утворюється в ході метаболізму незамінної амінокислоти метіоніну. Гомоцистеїн має властивість блокувати кофактор протеїну С тромбомодулін, знижувати активність протеїнів С і S, активувати фактори згортання V і VII, пригнічувати антитромбін III, індукувати активність тканинного фактора, блокувати активність тканинного активатора плазміногену, посилювати агрегацію тромбоцитів і ріст ендотеліальних клітин, підвищувати активність фактора фон Віллебранда, знижувати активність власного гепарину. Гіпергомоцистеїнемія впливає як на активацію прокоагулянтів, так і на пригнічення природних антикоагулянтів. На рівень гомоцистеїну впливають вік (підвищується з віком), стать (більш низький показник у жінок дітородного віку, ніж у чоловіків, і підвищується після менопаузи), дієта (знижує вміст споживання вітамінів B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> і фолієвої кислоти). Рівень гомоцистеїну підвищується на фоні ниркової недостатності, паління, артеріальної гіпертензії, гіперхолестеринемії, надмірного фізичного навантаження, вживання кави та алкоголю. Мутації відповідного гена призводять до утворення функціонально неповноцінного ферменту, який метаболізує гомоцистеїн. Крім цього, у пацієнтів із мутацією вищевказаного гена спостерігаються міопатія, остеопороз, розумова відсталість, схильність до раннього розвитку атеросклерозу. Дана форма тромбофілії є найпоширенішою в популяції і виявляється у 5–15 % європейців. Необхідно відмітити, що вітамінотерапія здатна значною мірою нормалізувати рівень гомоцистеїну навіть за наявності генетичного дефекту [14].

На сьогодні виявлено близько 20 різних форм тромбофілії, що роблять суттєвий внесок у розвиток тромбозів. Більше ніж у половини осіб, які страждають від венозних тромбозів і ТЕЛА, виявлена схильність до тромбозів, у тому числі й генетично детермінована.

Таким чином, можливо стверджувати, що переважна більшість пацієнтів із венозними тромбозами або ТЕЛА мають той або інший різновид спадкової або набутої тромбофілії. Цей факт практично зводить нанівець наші зусилля з профілактики венозних тромбоемболічних ускладнень за допомогою прямих і непрямих антикоагулянтів, оскільки сама антикоагулянтна терапія зумовлює формування тромбофілії після її відміни за рахунок розвитку дефіцитів AT-III у разі застосування нефракціо-

ваного гепарину (НФГ) і низькомолекулярних гепаринів (НМГ) і протеїну С у випадках застосування непрямих антикоагулянтів.

Особливої уваги заслуговує необхідність профілактики ТЕУ у хворих на цукровий діабет. Це пов'язано як зі змінами коагуляційної системи і схильності до синдрому гіперкоагуляції, так і з ендотеліальною дисфункцією, що найбільш показово проявляється при цукровому діабеті 2-го типу.

Традиційно мікроальбумінурія розглядається як предиктор кардіоваскулярної патології або ураження нирок. Залежно від початкового провідного механізму прояви мікроальбумінурії свідчать про клубочкову гіперфільтрацію (діабетична і хронічна хвороба нирок) або про ендотеліальну дисфункцію (серцево-судинні захворювання, атеросклероз). Зі зростанням мікроальбумінурії та формуванням макроальбумінурії (протеїнурії) збільшуються ризики, провідним із яких є кардіоваскулярний. Саме від кардіоваскулярних подій розвиваються фатальні наслідки серцево-судинних захворювань, діабету і хвороб нирок, що супроводжуються мікроальбумінурією [25].

Таким чином, стандартна профілактика ТЕУ при різних патологіях має свої особливості. Необхідно звертати увагу на можливість подовженого використання прямих антикоагулянтів (хворі з панкреонекрозами; гостра хірургічна патологія, ускладнена перитонітом; необхідність призначення у хворих з ушкодженнями головного та спинного мозку) та синдромами гіперкоагуляції (онкопатологія, цукровий діабет, хворі з хронічною серцевою недостатністю та ревматологічними захворюваннями).

У зв'язку з вищевикладеним нашу увагу привернув препарат Пентосан полісульфат (ППС), що належить до фармакологічної групи гепариноідів — сульфатованих мукополісахаридів (глікозаміногліканів і пентасакхаридів), за структурою близьких до гепаринів, але відмінних за механізмом дії — Пентосан полісульфат інактивує фактор Ха незалежно від AT-III. Цей препарат має багатоспрямовану дію — антикоагулянтну, фібринолітичну й гіполіпідемічну. Незаперечною й унікальною перевагою препарату є AT-III-незалежний механізм дії, що дозволяє проводити ефективну антикоагулянтну терапію і профілактику у випадках дефіциту AT-III, коли застосування НФГ і НМГ неефективне. Застосування Пентосану полісульфату не супроводжується виснаженням AT-III, а, навпаки, спостерігається підвищення його активності, що дозволяє тривалий час (протягом декількох місяців) застосовувати цей препарат без формування штучної AT-III-залежної тромбофілії [15]. Також він є єдиним низькомолекулярним прямим антикоагулянтом, який має ін'єкційну та таблетовану форму випуску.

Одним із показників впливу Пентосану полісульфату на ендотелій судин нирок є зменшення рівня альбумінурії і збільшення швидкості клубочкової фільтрації.

Перспективним вважається застосування Пентосану полісульфату в терапії діабетичної мікроангі-

опатії. Його здатність знижувати адгезію й агрегацію тромбоцитів і таким чином покращувати реологічні властивості крові дає можливість проводити профілактику та лікування таких важливих ускладнень цукрового діабету, як непроліферативна діабетична ретинопатія, синдром діабетичної стопи.

Досвід використання Пентосану полісульфату досить широкий. Враховуючи особливості його механізму дії, проведено роботи із порівняння дії ППС, нефракціонованого гепарину та низькомолекулярних гепаринів щодо фібринолітичних властивостей крові та впливу на рівень АТ-III при застосуванні антикоагулянтів. Вплив на фібринолітичну активність був досліджений у 98 хворих із тромбофіліями різного ступеня. Пацієнти знаходились на лікуванні в таких відділеннях: хірургічному — 44, травматологічному — 34, гінекологічному — 16 і 4 хворих із посттромботичним синдромом перенесли тромбоемболію легеневої артерії і знаходились на лікуванні в терапевтичному відділенні. При використанні терапевтичних (по 100 мг 2 рази на день Пентосану полісульфату внутрішньом'язово) та профілактичних доз (по 100 мг 1 раз на день ППС внутрішньом'язово) спонтанний лізис крові та активація плазміногену на 10-й день використання була в 2 рази більша в групі Пентосану полісульфату, ніж у групах пацієнтів із використанням НМГ та НФГ. З огляду на отримані дані було зроблено висновок, що фібринолітична активність ППС найбільша серед досліджених прямих антикоагулянтів. Водночас за рахунок прийому таблетованої форми існує можливість проводити більш подовжену профілактику ТЕУ і в амбулаторних умовах за принципом ступінчастої терапії [26].

Також Пентосан полісульфат у дозі 50 мг підшкірно 2 рази на добу протягом 7 діб застосували після реконструктивних операцій на стегново-підколінному артеріальному сегменті для профілактики ранніх післяопераційних тромботичних ускладнень і в дозах 150, 100 і 50 мг *per os* за зменшеною схемою протягом 2 місяців для профілактики тромбозів судинних шунтів [16].

Пентосан полісульфат у дозі 50 мг п/ш 1 раз на добу, застосований для профілактики післяопераційного тромбозу глибоких вен гомілки у пацієнтів після операцій на органах черевної порожнини, виявився таким же ефективним і безпечним, як і фрагмін у дозі 16 мг/добу [17].

Застосування Пентосану полісульфату в дозі 100 мг на добу в/в протягом 3 діб і в дозі 75 мг 3 рази на добу *per os* протягом усього післяопераційного періоду для профілактики тромбоемболічних ускладнень після планових і ургентних абдомінальних операцій призводить до вірогідного збільшення активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ) в 1,5 рази, що відповідає ефекту застосування нефракціонованого гепарину в дозі 5000 ОД підшкірно тричі на добу і не спричиняє побічних алергічних реакцій, значних геморагій і тромбоцитопенії.

У хворих групи ризику тромботичних ускладнень лікування таблетованою формою препарату

було подовжено до 45–60 діб після операції [18]. У пацієнтів зі зниженою фібринолітичною активністю Пентосан полісульфат на 60 % знижує частоту тромбоемболічних ускладнень порівняно з непрямыми антикоагулянтами [19].

Одним із найбільш поширених порушень серцевого ритму, особливо у хворих старших вікових груп, є фібриляція передсердь (ФП). Ризик для життя пацієнтів із ФП в основному пов'язаний із тромбоемболічними ускладненнями — тромбоемболії судин мозку, легеневих, мезентеріальних і ниркових артерій, а також артерій нижніх кінцівок [20]. Згідно з рекомендаціями Американської колегії кардіологів, Американської асоціації кардіологів і Європейського товариства кардіологів [21], вибір тактики ведення таких хворих може достатньо вільно варіювати між антитромбоцитарними й антикоагулянтними препаратами. Вважається, що Пентосан полісульфат є перспективним засобом для профілактики й лікування цієї категорії пацієнтів [22].

Застосування Пентосану полісульфату у хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) і тромбозом вен нижніх кінцівок в анамнезі в дозі 100 мг/добу (протягом 5 діб в/м і до 4 тижнів перорально) суттєво впливає на параметри системи гемостазу вже через 2 тижні від початку прийому препарату. Крім цього, через 2 тижні лікування вірогідно знижувались на 11 % рівні ліпопротеїдів низької щільності, а концентрація ліпопротеїдів високої щільності підвищувалась на 15 %. Через 4 тижні лікування відмічається суттєве зниження рівня тригліцеридів (на 27 %) і ліпопротеїдів низької щільності (на 19 %), а вміст ліпопротеїдів високої щільності підвищується на 21 %. Таким чином, під впливом використання Пентосану полісульфату покращується ліпідний спектр крові — більш суттєво через 4 тижні прийому препарату, без побічних ефектів [23].

Пентосан полісульфат рекомендується для застосування в програмах інтенсивної терапії некротичного панкреатиту як препарат для запобігання і лікування ДВЗ-синдрому. ППС пригнічує активацію плазматичного прокоагулянта VIII, тобто вилучає його з каскаду активації фактора X, знижує активність V фактора більше ніж на 50 %, знижує плазматичну концентрацію тромбоцитарного фактора IV. Пентосан полісульфат пригнічує колаген-індуковану агрегацію тромбоцитів, але слабкіше за НФГ, що обумовлює меншу кровоточивість. Активна речовина препарату також вивільняє ліпопротеїніпазу, знижуючи тим самим рівні загальних ліпідів, тригліцеридів і холестерину крові. Біодоступність препарату при в/в та в/м введенні досягає майже 100 %. Рекомендований режим дозування: 50–100 мг 2 рази на добу в/в або в/м протягом 6–8 діб, надалі — 100 мг 1 раз на 2 доби в/м з можливим переходом на пероральний режим — 1 табл. (25 мг) 3 рази на добу [24].

Однією з ключових переваг препарату Пентосан полісульфат над НФГ і НМГ є можливість проведення тривалої ступінчастої терапії шляхом парентерального введення в умовах стаціонару й перо-

рального прийому з метою тривалої амбулаторної профілактики тромбоемболічних ускладнень. У випадках високого ризику ТЕУ препарат застосовують в/м у дозі 100 мг 2 рази на добу. У критичних випадках, особливо в разі гострої емболії або гострого критичного порушення артеріального кровотоку, Пентосан полісульфат може бути введений шляхом безперервної в/в інфузії в дозі 300 мг протягом 24 годин (1–2 доби) і в дозі 200 мг протягом 24 годин (3–6 діб). З метою профілактики венозних тромбозів у пацієнтів хірургічного профілю препарат Пентосан полісульфат вводять в/м в дозі 100 мг протягом 7–10 днів. У випадках підвищеного ризику розвитку ТЕУ препарат вводять у дозі 100 мг 2 рази на добу протягом 7–10 днів із переходом на пероральний прийом по 3–4 таблетки 3 рази на добу за 1–2 години до їди протягом 6–8 тижнів. У випадках позитивної клінічної динаміки (зниження ризику ТЕУ, покращення клінічного стану хворого) добова доза препарату може бути знижена до 3 таблеток 2–3 рази на добу. У разі необхідності лікування може бути подовжене до 1 року й більше.

В одній із хірургічних клінік м. Києва з метою оцінки ефективності застосування Пентосану полісульфату для тривалої профілактики ТЕУ після абдомінальних і неабдомінальних операцій у хворих із високим і середнім ступенем ризику ТЕУ нами було обстежено 31 хворого, які отримували для профілактики післяопераційних тромботичних ускладнень Пентосан полісульфат внутрішньом'язово 100 мг на добу протягом 7 днів післяопераційного періоду з наступним продовженням антикоагулянтної терапії шляхом перорального прийому цього ж препарату в такій же дозі протягом наступних 7 днів. У плановому порядку було прооперовано 6 хворих із приводу раку фатерова сосочка (виконані панкреатодуоденальні резекції), 9 хворих — із приводу раку сигмовидної кишки (були виконані операції Гартмана з накладенням сигмостоми і дренажуванням черевної порожнини), 3 хворих із гігантськими післяопераційними вентральними грижами, 5 хворих — із приводу гнійних ускладнень некротичного панкреатиту і 8 хворих — із приводу раку молочної залози (мастектомія). Щоденно контролювали традиційні показники коагулограми (протромбіновий індекс, ПТІ; АЧТЧ; концентрацію фібриногену) і концентрацію продуктів деградації фібрину та фібриногену в крові як показника активності фібринолізу.

Отримані такі результати досліджень протягом 14 діб антикоагулянтної терапії Пентосану полісульфатом (граничні коливання показників):

— ПТІ — у межах 81,96–87,39 % (норма — 80–100 %);

— АЧТЧ — у межах 28,39–32,13 секунд (норма — 25–35 с);

— концентрація фібриногену — у межах 3,09–4,88 г/л (норма 2,0–4,0 г/л); концентрація продуктів деградації фібрину та фібриногену — у межах 7,69–29,6 мкг/мл (норма — менше 10 мкг/мл).

За період дослідження не відмічалось розвитку післяопераційних кровотеч або тромбоемболічних ускладнень.

Також хірурги відмічали більш швидке загоєння ранової поверхні у хворих, які отримували Пентосан полісульфат. Це пояснювалось позитивним впливом на систему фібринолізу, що покращувало ревазуляризацію та мікроциркуляцію в ділянці післяопераційної рани та сприяло регенерації травмованих тканин.

Таким чином, проведені дослідження дають можливість зробити такі практичні висновки:

1. Пентосан полісульфат у дозі 100 мг на добу ін'єкційно або перорально, проявляючи помірний антикоагулянтний ефект, утримує прокоагуляційний потенціал крові в межах, близьких до фізіологічної норми, протягом усього післяопераційного періоду.

2. Пентосан полісульфат у вказаних дозах стимує розвиток надмірної післяопераційної гіперфібриногенемії як прояву надмірної системної запальної реакції. Це дозволяє зменшити ризик проявів тромбофілії і тримати рівень фібрину в межах норми.

3. У пацієнтів зі зниженою фібринолітичною активністю Пентосан полісульфат на 60 % знижує частоту тромбоемболічних ускладнень порівняно з непрямими антикоагулянтами.

4. Застосування Пентосану полісульфату в післяопераційному періоді не супроводжувалось розвитком ускладнень у вигляді кровотеч або ТЕУ; активація природного фібринолізу сприяла ревазуляризації та прискоренню регенерації травмованих тканин.

5. Пентосан полісульфат у таблетованій формі проявляє таку ж активність/ефективність, як і ППС в ін'єкціях, що дає змогу застосовувати цей препарат тривалий час (протягом декількох місяців) поза стаціонаром, що покращує дотримання режиму лікування пацієнтами.

6. Пентосан полісульфат може використовуватись у ранньому післяопераційному періоді для профілактики післяопераційних тромботичних ускладнень без ризику виникнення післяопераційних кровотеч.

7. Застосування Пентосану полісульфату не викликає розвитку набутих тромбофілій.

8. Пентосан полісульфат є ефективним препаратом профілактики ТЕУ в пацієнтів із необхідністю подовженого використання прямих антикоагулянтів. Особливо це має значення для хворих на цукровий діабет та захворювання, що супроводжуються розвитком синдрому гіперкоагуляції.

9. Особливостями механізму дії ППС є його вплив не тільки на антикоагулянтну та фібринолітичну системи організму, а і стимуляція ліпопротеїніпази, що знижує рівні загальних ліпідів, тригліцеридів і холестерину.

## Список літератури

1. Шлапак І.П., Бондар М.В., Пилипенко М.М. Діагностика та інтенсивна терапія тромбоемболії легеневої артерії //

Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2014. — № 1. — С. 37-42.

2. Бондар М.В. Физиология и патология водно-электролитного обмена // Руководство по интенсивной терапии / Под ред. проф. А.И. Трещинского, проф. Ф.С. Глумчера. — К.: Вища школа, 2004.

3. Rubanyi G.M. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases // *J. Cardiovasc. Med.* — 1993. — V. 22, Suppl. 4. — P. 51-54.

4. Griendling K.K. NADH/NADPH oxidase and vascular function // *Trends Cardiovasc. Med.* — 1997. — V. 7. — P. 301-307.

5. Волков В.И., Запоровская О.Е. Тромбоцитарный гемостаз и атерогенез: патогенетические и терапевтические аспекты // *Кровообіг та гемостаз.* — 2003. — № 1. — С. 18-24.

6. Грицай Н.М., Міщенко В.П., Дельва М.Ю. Дослідження впливу препарату тиклід на клінічні симптоми, процеси перекисного окислення ліпідів, антиоксидантну систему крові та систему гемостазу у хворих в гострій стадії ішемічного інсульту // *Укр. мед. часопис.* — 1999. — № 3(11). — С. 45-48.

7. Волошин П.В., Малахов В.А., Завгородняя А.Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. — Харьков, 2006. — 92 с.

8. Griffin J.H. Deficiency of protein C in congenital thrombotic disease // *J. Clin. Invest.* — 1981. — 68. — 1370-3.

9. Tait R.C. Prevalence of protein C deficiency in the healthy population // *Thromb. Haemost.* — 1995. — 73. — 87-93.

10. Schwarz M.P., Fischer M., Hopmeier P., Batard M.A., Griffin J.H. Plasma protein S deficiency in familial thrombotic disease // *Blood.* — 1984. — 64. — 1297-1300.

11. Rosendaal F.R. Risk Factors for venous thrombotic disease // *Thromb. Haemost.* — 1999. — 82. — 610-9.

12. Dahlback B. The discovery of activated protein C resistance // *J. Thromb. Haemost.* — 2003. — 1. — 3-9.

13. Bertina R.M. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C // *Nature.* — 1994. — 369. — 64-7.

14. Den Heijer M. Homocysteine, MTHFR and risk of venous thrombosis: a meta-analysis of published epidemiological studies // *J. Thromb. Haemost.* — 2005. — 3. — 292-9.

15. Кінах М.В., Губенко О.В., Козут Р.В. Вплив прямих антикоагулянтів (стандартного і низькомолекулярного гепарину та пентосану полісульфату) на активність антитромбіну III // *Кровообіг та гемостаз.* — 2007. — № 2. — С. 11-14.

16. Никульников П.И., Ратушняк А.В., Гуч А.А. Профилактика тромботических осложнений реконструктивных опера-

ций, выполненных по поводу окклюзии магистральных артерий бедренно-подколенного сегмента // *Клінічна хірургія.* — 2008. — № 7. — С. 24-27.

17. Kollar L., Scholz M., Rozsos I. Новое в профилактике тромбозомболических осложнений. Сравнительная характеристика пентосана полисульфата натрия (Na-PPS) и низкомолекулярного гепарина в профилактике тромбоза вен после операций на органах брюшной полости // *Хірургія України.* — 2005. — № 4. — С. 38-46.

18. Мішалов В.Г., Маркулан Л.Ю., Валецький В.Л. Порівняльна оцінка застосування нефракціонованого гепарину і пентосану полісульфату SP54 у профілактиці тромбоемболічних ускладнень після планових і ургентних абдомінальних операцій // *Хірургія України.* — 2006. — № 1. — С. 50-58.

19. Иванова И. Гепариноды: нераскрытый терапевтический потенциал // *Практична ангіологія.* — 2011. — № 4(43). — С. 27-31.

20. Hart R.G., Benavente O., McBride B.C., Pearce L.A. Anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis // *Ann. Intern. Med.* — 1999. — 27. — P. 492-501.

21. Fuster V. et al. ACC/ANA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with atrial fibrillation // *EHG.* — 2006. — 27. — P. 1979-2030.

22. Hylek E.M., Go A.S., Chang Y. Effect of intensity of oral anticoagulation on stroke severity and mortality in atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — 349. — P. 1019-1026.

23. Ханюкова И.Я., Таницура А.В. Влияние пентосана полисульфата на показатели гемостаза и липидного обмена у больных ИБС // *Укр. терапевт. журн.* — 2008. — № 1. — С. 80-83.

24. Ткаченко О.А. Сучасні принципи діагностики та лікування гострого панкреатиту. Методичний посібник. — К., 2006. — 28 с.

25. Иванов Д.Д. Микроальбуминурия: акцент на первичной профилактике // *Здоров'я України.* — 2010. — № 19(248). — С. 16-17.

26. Кінах М.В. Вплив пентосану полісульфату SP54 на фібринолітичну активність крові у порівнянні зі стандартним і низькомолекулярним гепарином [Текст] / М.В. Кінах, Р.В. Козут, Ю.Ю. Огородник, Ю.Г. Орел // *Галицький лікарський вісник.* — 2006. — № 2. — С. 14-18.

27. Poort S.R. A common genetic variation in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and increase in venous thrombosis // *Blood.* — 1996. — 88. — 3698-703.

Отримано 25.12.14 ■

Бондарь М.В., Бешлей И.А., Арешников Д.Б., Кравченко А.В., Цвык И.Н.

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, кафедра анестезиологии и интенсивной терапии, г. Киев  
Киевская городская клиническая больница № 10

#### К ВОПРОСУ О ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРИОБРЕТЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ В ПРОЦЕССЕ ПРОВЕДЕНИЯ АНТИКОАГУЛЯНТНОЙ ТЕРАПИИ

**Резюме.** В статье описаны современные представления о механизмах гемостаза, свертывания крови и фибринолиза; описаны известные на сегодняшний день врожденные и приобретенные тромбофилии, механизмы действия прямых и непрямых антикоагулянтов; обоснована целесообразность использования Пентосана полисульфата с целью профилактики артериальных, венозных тромбозов, приобретенной тромбофилии; представлен небольшой собственный опыт применения Пентосана полисульфата для профилактики тромботических послеоперационных осложнений в абдоминальной хирургии.

**Ключевые слова:** гемостаз, свертывание крови, фибринолиз, врожденные тромбофилии, приобретенные тромбофилии, прямые антикоагулянты, непрямые антикоагулянты, Пентосан полисульфат.

Bondar M.V., Beshlei I.A., Ariesnikov D.B., Kravchenko O.V., Tsvyk I.M.

National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Department of Anesthesiology and Intensive Care  
Kyiv City Clinical Hospital № 10, Kyiv, Ukraine

#### ON THE ISSUE OF ACQUIRED THROMBOPHILIA PREVENTION DURING ANTICOAGULANT THERAPY

**Summary.** The article presents the modern views about the mechanisms of hemostasis, coagulation and fibrinolysis; describes the currently known inherited and acquired thrombophilia, the mechanism of direct and indirect anticoagulants; substantiates the feasibility of using Pentosan polysulphate to prevent arterial, venous thrombosis, acquired thrombophilia; provides our own small experience of using Pentosan polysulphate for the prevention of thrombotic postoperative complications in abdominal surgery.

**Key words:** hemostasis, coagulation, fibrinolysis, congenital thrombophilia, acquired thrombophilia, direct anticoagulants, indirect anticoagulants, Pentosan polysulfate.