

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ  
Украинский центр научной медицинской информации  
и патентно-лицензионной работы

КОРРЕКЦИЯ  
ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ  
В АСПЕКТЕ СОВРЕМЕННОЙ МОДЕЛИ  
ГЕМОСТАЗА ПРИ КРИТИЧЕСКИХ  
СОСТОЯНИЯХ

Киев - 2005

**Учреждение-разработчик:** Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького.

В методических рекомендациях приведены современные литературные сведения по проблемам эндотелиальной дисфункции, тромбофилии и тромботических осложнений в медицине критических состояний; представлен широкий перечень медикаментозных средств, используемых для коррекции выявленных нарушений, и разработаны критерии выбора препарата при эндотелиальных дисфункциях с гемокоагуляционными расстройствами.

Методические рекомендации рассчитаны на врачей-анестезиологов, хирургов, травматологов, урологов, акушеров-гинекологов, врачей медицины неотложных состояний, терапевтов, врачей семейной медицины.

**Составители:**

член-корреспондент АМН Украины

д. мед. н., профессор Черний В.И.

тел.976633

к. мед. н., доцент Кузнецова И.В.

тел.976633

к. мед. н., асс. Колесников А.Н.

тел. 976633

**Рецензенты:**

Клигуненко О.Н., д.мед.н., профессор, лауреат Государственной премии Украины в отрасли науки и техники, заведующая кафедрой анестезиологии, интенсивной и гипербаротерапии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Курапов Е.П., д.мед.н., профессор, зав. курсом анестезиологии и интенсивной терапии ДонГМУ

## СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений .....	4
Введение .....	6
I. Дисфункция эндотелия как причина тромбозов .....	7
II. Активация прокоагулянтного звена при эндотелиальной дисфункции как причина развития тромбозов .....	14
III. Диагностика эндотелиальной дисфункции и нарушений в системе гемостаза.....	23
IV. Лечение эндотелиальной дисфункции – способ профилактики тромбозов и полиорганной недостаточности при критических состояниях.....	25
V. Препараты для лечения больных с эндотелиальной дисфункцией .....	27
VI. Практические рекомендации по выбору группы препаратов для проведения интенсивной терапии тромбозов.....	50
Список литературы.....	55

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ - аденозиндифосфорная кислота  
АСК-ацетилсалициловая кислота  
АТ-III - антитромбин III  
АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время  
АТ-III - антитромбин III  
АТФ - аденозинтрифосфорная кислота  
ГАГ - гликозаминогликаны  
ИИ - ишемический инсульт  
ИМ - инфаркт миокарда  
ЛПНП-липопротеиды низкой плотности  
ЛПВП-липопротеиды высокой плотности  
МНО - международное нормализованное отношение  
НГ - нефракционированный гепарин  
НМГ - низкомолекулярный гепарин  
ОТГВ - острый тромбоз глубоких вен  
РАС - ренинангиотензиновая система  
РФМК - растворимые фибрин-мономерные комплексы  
СЗП - свежезамороженная плазма  
ССВО - синдром системного воспалительного ответа  
ТВ - тромбиновое время  
ТГВ - тромбоз глубоких вен  
ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии  
ЭТ - эндотелины (1,2,3)  
ц-АМФ - циклический аденозинмонофосфат  
ЦОГ - циклооксигеназа  
ANP - натрийуретический пептид А, образующийся в кардиомиоцитах предсердий  
BNP - натрийуретический пептид В, образующийся в нейронах головного мозга

CNP - натрийуретический пептид С, образующийся в эндотелии  
EDHF-эндотелиальный гиперполярирующий фактор  
GP - гликопротеины  
ICAM - межклеточная молекула адгезии  
IL - интерлейкины  
NO - оксид азота  
NOs - NO-синтаза  
PAF (ФАТ) - фактор агрегации тромбоцитов  
P<sub>g</sub> - простагландин  
PAI - ингибитор активатора плазминогена  
TF - тканевой фактор  
TFPI - ингибитор пути тканевого фактора  
t - PA - активатор тканевого плазминогена  
TxA<sub>2</sub> - тромбоксан А<sub>2</sub>  
VCAM - сосудистая молекула адгезии  
vWF - фактор фон Виллебранда

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно теории общего адаптационного синдрома Г.Селье и теории функциональных систем П.К.Анохина, жизнедеятельность индивидуума в норме и при развитии патологических процессов осуществляется на основе сравнительно небольшого числа реакций организма. Существуют типовые механизмы развития различных патологических процессов, в основе которых лежит нарушение адаптации.

Критические состояния, независимо от причины, имеют общие закономерности течения и определяются не столько специфичностью этиологического фактора, сколько реакцией макроорганизма на его воздействие. Одним из проявлений этой реакции является синдром системного воспалительного ответа (ССВО). Неконтролируемый выброс эндогенных медиаторов воспаления при ССВО и недостаточность механизмов, ограничивающих их повреждающее действие, являются причинами органно-системных расстройств. Формирование органной дисфункции/недостаточности зависит от двух взаимосвязанных процессов: деструкции эндотелиальной выстилки медиаторами ССВО и другими биологически активными веществами и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВСК). Причем развивающаяся эндотелиальная дисфункция в подавляющем большинстве случаев является причинной для возникновения расстройств в системе гемостаза.

Исходя из выявленных новых аспектов модели гемостаза в данных методических рекомендациях впервые проведено рассмотрение проблемы тромбообразования в медицине критических состояний с позиции эндотелиальной дисфункции. Коллективом кафедры анестезиологии, интенсивной терапии и медицины неотложных состояний факультета последипломного обучения Донецкого государственного медицинского университета дана подробная характеристика современных препаратов для лечения тромбозов в медицине критических состояний и разработаны практические рекомендации по их применению.

# І. ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ КАК ПРИЧИНА ТРОМБОЗОВ

**Физиология эндотелия.** Эндотелий - внутренняя выстилка сосудов - имеет общую площадь около 900 м<sup>2</sup> и вес около 1 кг. Основные функции эндотелия и механизмы их реализации представлены в таблице 1.

*Таблица 1*

**Основные функции эндотелия и механизмы, с помощью которых эндотелий осуществляет эти функции\* [9]**

<b>Функции эндотелия</b>	<b>Основные механизмы</b>
Атромбогенность сосудистой стенки	NO, Pgl <sub>2</sub> , t-PA, экто-АДФаза, тромбомодулин, аннексин-II и др. факторы
Тромбогенность сосудистой стенки	РАI-1, РАI-2, фактор фон Виллебранда, тканевой тромбопластин и др. факторы
Регуляция адгезии лейкоцитов	P-селектин, У-селектин, ICAM, VCAM и др. молекулы адгезии
Регуляция тонуса сосудов	NO, Pgl <sub>2</sub> , EDHF, эндотелин-1 и др. факторы
Регуляция роста сосудов	VEGF, ангиостатины и др. факторы

\* разъяснения в тексте

**Тромборегуляторная функция эндотелия.** Все вещества, секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе и тромбозе, можно, в известной степени условно, разделить на две группы - тромбогенные и атромбогенные.

*Тромбогенные факторы:*

- индукторы адгезии и агрегации тромбоцитов - (фактор фон Виллебранда (vWF), фактор активации тромбоцитов (PAF), аденозин-дифосфорная кислота (АДФ), тромбоксан-А<sub>2</sub>, (ТХА<sub>2</sub>);
- ингибиторы активаторов плазминогена (РАI-1, РАI-2).

*Атромбогенные факторы:*

- дезагреганты (простациклин, оксид азота и др.);
- антикоагулянты - ингибиторы образования тромбина (ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), тромбомодулин, протеогликаны и др.);

- активаторы фибринолиза (тканевой активатор плазминогена - t-PA).

В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе, незначительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Секреция атромбогенных веществ определяет тромборезистентность кровеносных сосудов.

*Эндотелиальные тромборегуляторы* - vWF, PAF, АДФ, ТХА<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, NO - влияют на тромбообразование на раннем этапе, еще до образования тромбина, и поэтому их относят к группе ранних тромборегуляторов.

Атромбогенные вещества сосудистой стенки, ингибирующие тромбиногенез, инактивирующие прокоагулянты, активирующие фибринолиз можно отнести к группе поздних тромборегуляторов. Принципиально важно для физиологических состояний: и ранние, и поздние тромборегуляторы, препятствуя адгезии и агрегации тромбоцитов, не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, но ограничивают процесс тромбообразования: в этом и заключается значение тромборезистентности.

**Гемодинамические факторы и секреция тромборегуляторов.** На процесс тромбообразования огромное влияние оказывают эндотелиальные вазодилататоры и вазоконстрикторы.

К вазодилататорам относят оксид азота, эндотелиальный гиперполяризующий фактор EDHF (сложный комплекс химических соединений, природа которого не полностью расшифрована), простаглицлин, пуриновые основания (АТФ, АДФ и др., источниками которых являются тромбоциты, эндотелиоциты, нейроны), эндогенные каннабиоиды (анандомид и 2-арахидонилглицерин), натрийуретические пептиды NP (ANP - пептид А, образующийся в кардиомиоцитах предсердий, BNP - пептид В, синтезирующийся в нейронах головного мозга и CNP - пептид С, синтезирующийся в эндотелии), адреномедуллин, монооксид углерода СО (образуется преимущественно в эндотелии сосудов мозга), продукты активации калликреин-кининовой системы (брадикинин и каллидин). Перечисленные вазодилататоры способствуют снижению системного артериального давления при



шоках различного генеза и могут принимать участие в местных сосудистых реакциях, поддерживая вазодилатацию при воспалении.

К вазоконстрикторам относят: эндотелины (ЭТ) 1,2,3 (вазоконстрикция, вызванная действием эндотелина, может быть причиной развития ишемии, поскольку не всегда купируется воздействием вазодилататоров, включая оксид азота), 20-гидроксиэйкозотриеновая кислота (20-НЕТЕ - продукт метаболизма арахидоновой кислоты по монооксигеназному пути, под воздействием системы цитохрома P-450 и W-гидроксилазы), ангиотензин II (АТ-II) (образуется в результате активации ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и является наиболее сильным вазоконстриктором, с выраженным уменьшением тромборезистентности сосудов (путем стимуляции выработки ингибитора активатора плазминогена, PAI-I), что способствует предрасположенности к тромботическим осложнениям), тромбоксан  $A_2$  (ТХА<sub>2</sub>).

Кроме того, эндотелиальные клетки постоянно испытывают воздействие гемодинамических факторов: пристеночное напряжение сдвига, трансмуральное давление, напряжение и изгибы в связи с пульсацией. Имеются убедительные доказательства влияния гемодинамических факторов на тромбогенные свойства и тромборезистентность сосудов. Так известно, что в зонах высокого давления выше тромбопластиновая и антиагрегантная активность сосудов, при перемещении фрагмента вен в артерию продукция t-РА и PGI<sub>2</sub>, увеличивается, скорость тока крови в венах влияет на размеры тромба и т.д.

Наибольшее значение придается напряжению сдвига, который зависит от скорости кровотока и вязкости. Градиент сдвига больше, чем сама по себе его величина, влияет на реакции эндотелия: в регионах с высоким и низким напряжением сдвига градиент сдвига может быть одинаковым.

При увеличении напряжения сдвига развиваются быстрые (< 1 мин) реакции (выделение NO, PGI<sub>2</sub>) и медленные (1-6 ч) реакции (увеличение образования NO-синтазы, t-РА, ТФ, тромбомодулина и других факторов). В механизме быстрых реакций большое значение имеют активация калиевых каналов (в течение миллисекунд), гиперполяризация мембраны эндотелиоцита,

увеличение инозитолтрифосфата, диацилглицерола, изменение  $Ca^{2+}$ , активация G-белков. Медленные реакции являются ген-опосредованными и отражают увеличение синтеза тромборегуляторов (t-PA, PAI-1), а также NOS, ответственного за синтез оксида азота. В реальных условиях кровотока эндотелий одновременно испытывает воздействие гемодинамических и других факторов, которые модулируют эффекты друг друга. Так, например, под влиянием II-1 и TNF-а в эндотелии вен и артерий происходит экспрессия TF, но при больших скоростях сдвига (т.е. только в артериях) одновременно усиливается продукция ингибитора TF и тромбомодулина. Следовательно, при одном и том же воздействии вероятность тромбоза вен значительно больше. При сдвиговом напряжении 15-20 дин/см<sup>2</sup> секреция t-PA увеличивается, а PAI-1 - не изменяется. Повышение скорости сдвига (особенно в стенозированных сосудах) ведет к увеличению продукции NO и PGI<sub>2</sub>; при уменьшении скорости сдвига (застойные явления в венозном русле) уменьшается секреция эндотелина.

Таким образом, тромбы могут образовываться в артериях, венах, полостях сердца. У больных, находящихся в критических состояниях, возможно развитие диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови в мелких сосудах.

При нарушениях первичного гемостаза (эндотелиальная дисфункция, повышенная агрегационная способность тромбоцитов) и метаболических нарушениях (гиперлипидемия, сахарный диабет, гомоцистеинемия, васкулиты) тромбы чаще образуются в артериях.

При недостатке ингибиторов факторов свертывания (AT III, PC и PS) - в венах.

Различие гидродинамических характеристик в сосудах разной принадлежности, калибра и локализации определяет в значительной степени уровень их тромбогенности и тромборезистентности. Увеличение продукции и выделения тромбогенных веществ - неспецифическая реакция на повреждение и активацию, прежде всего, эндотелия. При некоторых патологических процессах эта реакция сопровождается депрессией атромбогенных механизмов.

## **Участие эндотелия в процессах воспаления и его роль в активации системы гемостаза**

Воспаление - это реакция организма, обеспечивающая привлечение лейкоцитов и растворимых компонентов плазмы в очаги инфекции или повреждения ткани. К его основным проявлениям относят повышение кровенаполнения капилляров, изменение их проницаемости, а также усиленную миграцию лейкоцитов через эндотелий в направлении воспалительного очага. Миграция лейкоцитов представляет собой сложный процесс, который зависит от уровня активации клеток и характера их взаимодействия с эндотелием в разных участках сосудистого русла. Миграции (диапедезу) лейкоцитов в ткани предшествует их прилипание (адгезия) к эндотелию.

Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит посредством специальных адгезивных молекул, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах. Молекулы адгезии, регулирующие миграцию лейкоцитов, по структурным признакам относятся к разным, но родственным семействам, в том числе к суперсемейству иммуноглобулинов (эндотелиальные молекулы клеточной адгезии), семейству селектинов или семейству интегринов. Молекулы межклеточной адгезии - это связанные с плазматической мембраной белки, которые обеспечивают механическое взаимодействие клеток друг с другом. Экспрессия лейкоцитарных молекул адгезии зависит от популяции клеток и стадии их дифференцировки.

На эндотелии представлены P- и E-селектины, которые связываются с сialiрированными гликопротеинами мембраны лейкоцитов. L-селектин, расположенный исключительно на лейкоцитах, связывается с гликопротеинами мембраны эндотелия.

Другая группа эндотелиальных молекул адгезии - межклеточная молекула адгезии-1 (ICAM-1, intercellular adhesion molecule - 1) и сосудистая клеточная молекула адгезии (VCAM-1, vascular cellular adhesion molecule -1) из суперсемейства иммуноглобулинов связываются с интегринами мембраны лейкоцитов. Основными рецепторами ICAM-1 на лейкоцитах являются  $\beta_2$ -интегрины.

Основным регулятором процесса адгезии лейкоцитов является сам эндотелий. В нормальных условиях на эндотелии представлена

в небольшом количестве конститутивная молекула адгезии ICAM-2, посредством которой происходит формирование маргинального пула лейкоцитов в венозных сосудах желудочно-кишечного тракта, легких и других органах. Стимуляция эндотелия или его повреждение приводят к дополнительной экспрессии молекул адгезии - селектинов, ICAM-1 и VCAM-1. Адгезия лейкоцитов проходит в две стадии: 1) стадия роллинга (прокатывания лейкоцитов вдоль эндотелия) и 2) стадия плотной адгезии (остановки лейкоцитов). Эти стадии связаны с различными адгезивными молекулами, поскольку последовательность и время экспрессии молекул адгезии различно. Под действием Р- и Е-селектинов осуществляется частичная задержка лейкоцитов с неполной остановкой на поверхности эндотелия - роллинг. Причем Р-селектин обеспечивает начальную стадию - прокатывание вдоль поверхности эндотелия, так называемый, быстрый роллинг лейкоцитов, скорость которого начинает замедляться при экспрессии Е-селектина. Экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 способствует полной остановке лейкоцитов для обеспечения их последующего диапедеза в ткани.

Необходимо отметить, что для контакта интегринов лейкоцитов с эндотелиальными молекулами адгезии требуется активация лейкоцитов цитокинами, которая начинается на самых ранних стадиях ССВО. Стадии ССВО (R.C. Bone et al., 1997):

1-я стадия - инициации (локальное высвобождение провоспалительных цитокинов в месте повреждения);

2-я стадия - попадание небольших количеств про- и противовоспалительных цитокинов в системный кровоток в случае достаточной силы или продолжающегося действия повреждающего агента. Провоспалительные медиаторы активируют нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты тромбоциты, факторы коагуляции. В норме противовоспалительные цитокины по принципу обратной связи ограничивают повреждающее системное действие провоспалительных медиаторов;

3-я стадия - генерализация воспалительной реакции. Характеризуется утратой регуляции провоспалительным каскадом. Клиническими проявлениями этой стадии являются:

- 1) повышение проницаемости сосудов вследствие прогрессирующей эндотелиальной дисфункции;
- 2) ишемические органые дисфункции вследствие сладжирования тромбоцитов и блокады микроциркуляторного русла;

3) активация свертывающей системы крови и истощение антикоагулянтной системы.

При прогрессировании патологического процесса развиваются последующие 2 стадии:

4-я стадия - стадия "иммунопаралича" - результат неадекватной компенсаторной противовоспалительной реакции.

5-я стадия - "иммунологический диссонанс" - конечная стадия синдрома полиорганной недостаточности.

Таким образом, в развитии органной недостаточности на фоне ССВО ведущая роль принадлежит эндотелиальной дисфункции и активации прокоагулянтного звена системы гемостаза. В широком смысле, эндотелиальная дисфункция может быть определена как неадекватное (увеличенное или сниженное) образование в эндотелии различных биологически активных веществ.

Причинами эндотелиальной дисфункции могут быть различные факторы:

- ишемия/гипоксия тканей;
- возрастные изменения;
- свободнорадикальное повреждение (оксидантный стресс);
- дислипидемия (гиперхолестеринемия, ЛПОНП);
- гипергомоцистеинемия;
- гипергликемия;
- гипертензия (как симптоматическая, так и гипертоническая болезнь);
- эндогенные интоксикации с выбросом цитокинов (инфекционные процессы, сепсис);
- экзогенные интоксикации .

Выше изложенные сведения об эндотелиальной дисфункции, синдроме системного воспалительного ответа и активации коагуляции не оставляют сомнений по поводу тесной взаимосвязи этих процессов, которые изначально инициируются как защитные. Преодолев барьер биологической целесообразности, они приводят к возникновению микро- и макроциркуляторных тромбозов с последующим развитием полиорганной недостаточности. Обилие причин, при которых может возникнуть эндотелиальная дисфункция, свидетельствует об универсальности патогенетических механизмов и актуальности изучения этой проблемы различными специалистами.

## II. АКТИВАЦИЯ ПРОКОАГУЛЯНТНОГО ЗВЕНА ПРИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРИЧИНА РАЗВИТИЯ ТРОМБОЗОВ

**Физиологические механизмы гемостаза.** В настоящее время выделяют следующие этапы процесса гемостаза:

1. Первичный гемостаз, или сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, в котором участвуют сосуды и тромбоциты. Продолжительность фазы - 3-5 минут. Конечный продукт - образование тромбоцитарного сгустка.

2. Вторичный гемостаз, или ферментативная коагуляция, в котором участвуют плазменные факторы свертывания и тромбоцитарный фактор. Эта фаза длится 5-10 минут. Конечный продукт - фибриновый тромб.

3. Фибринолиз - процесс, приводящий к растворению тромба. Длительность его - 48-72 часа.

**Первичный гемостаз.** В процессе первичного (сосудисто-тромбоцитарного) гемостаза принимают участие все элементы сосудистой стенки (клетки эндотелия, субэндотелиальный слой, гладкомышечные клетки) и клетки крови (тромбоциты, эритроциты). Нормальный эндотелий представляет собой мощную антикоагулянтную поверхность, которая не активировывает белки свертывания крови и не привлекает к себе клеточные компоненты крови.

Активирующими оба звена системы гемостаза свойствами обладает субэндотелий, который состоит из базальной мембраны, коллагена, эластиновых волокон, протеогликанов, фибронектина и фактора фон Виллебранда. После повреждения эндотелия и обнажения субэндотелиальных структур ведущая роль в реализации первичного гемостаза принадлежит адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов. Тромбоциты первыми появляются в месте дефекта. Они прилипают (адгезируют) к поврежденным эндотелиальным клеткам, коллагену базальной мембраны; набухают и образуют отростки. Параллельно адгезии протекает процесс агрегации тромбоцитов, набухание и склеивание их между собой с образованием отростков и наложением агрегатов на участок повреждения сосуда, вследствие чего гемостатическая пробка или

тромб быстро растет. В результате реакции дегрануляции из тромбоцитов высвобождаются дополнительные индукторы агрегации, что делает этот процесс необратимым. Тромбоцитарная пробка является эффективным механизмом гемостаза в сосудах, диаметр которых не превышает 100 мкм. В сосудах большего диаметра дефект стенки нуждается в образовании фибринового тромба - конечного продукта деятельности вторичного гемостаза (звена ферментативной коагуляции).

В настоящее время установлено, что процессы активации сосудисто-тромбоцитарного и ферментативного гемостаза взаимосвязаны. Выделение этих звеньев достаточно условно и целесообразно лишь с позиций удобства изучения, как в плане лабораторной диагностики, так и в плане фармакологического воздействия.

**Вторичный гемостаз.** Предложенная в 1964 году "каскадная" модель процесса свертывания крови на протяжении многих лет являлась базовой для разработки патогенеза нарушений ферментативной коагуляции и методов их профилактики и лечения, несмотря на скрытые в ней противоречия (рис.1).

Процесс свертывания крови, согласно современным представлениям, протекает в три стадии:

1. Формирование активной протромбиназы.
2. Образование тромбиновой активности.
3. Превращение фибриногена в фибрин:
  - а) процесс полимеризации фибрина;
  - б) стабилизация фибрина и ретракция сгустка.

Это деление также условно, ибо фазы нельзя точно разграничить и указать, в какой период заканчивается одна и наступает другая [7].

Первая стадия ферментативной коагуляции наиболее сложная и продолжительная. Формирование протромбиназной активности является результатом многоступенчатого ферментативного процесса. Активация "каскада" свертывания проходит по 2 путям: внешнему и внутреннему. Ранее эти пути активации считались независимыми друг от друга. Их названия обусловлены характером активирующей поверхности. Для внешнего пути активатором является тканевой фактор (ТФ), расположенный в субэндотелиальных структурах, то есть вне циркуляции крови.

Экспрессировать на своей поверхности ТФ могут гладкомышечные клетки, макрофаги, фибробласты и ряд других клеток.

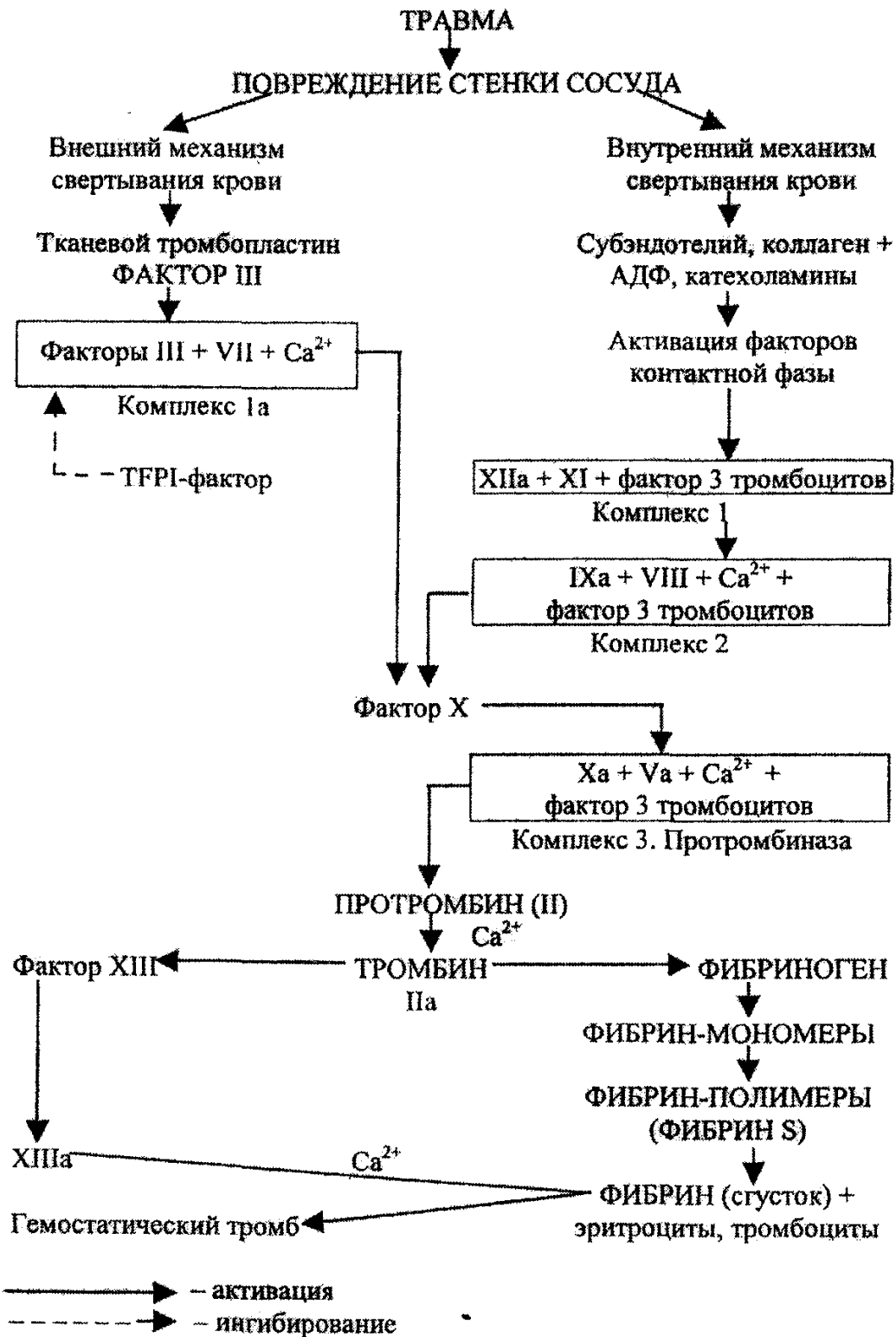


Рис.1. Каскадная модель свертывания крови



Возможность экспрессии ТФ на поверхности тромбоцитов и эндотелия дискутируется, хотя доминирует предположение об отсутствии ТФ на этих клетках. Для внутреннего пути активирующей поверхностью являются тромбоциты, контактирующие с поврежденной поверхностью эндотелия. Тромбоциты являются составной частью циркулирующей крови, то есть активирующая поверхность находится как бы внутри.

Внешний путь начинается с активации тканевым фактором VII фактора. В комплексе с ионами  $Ca^{2+}$  VIIa+ТФ активируют фактор X. Внутренний путь образования фактора Ха протекает через цепь последовательных реакций активации факторов XII-XI-IX-VIII. Процесс активации XII фактора усиливается калликреином, а высокомолекулярный кининоген (ВМК) способствует образованию фактора XIa. От момента образования Ха-фактора процесс свертывания крови протекает по общему пути.

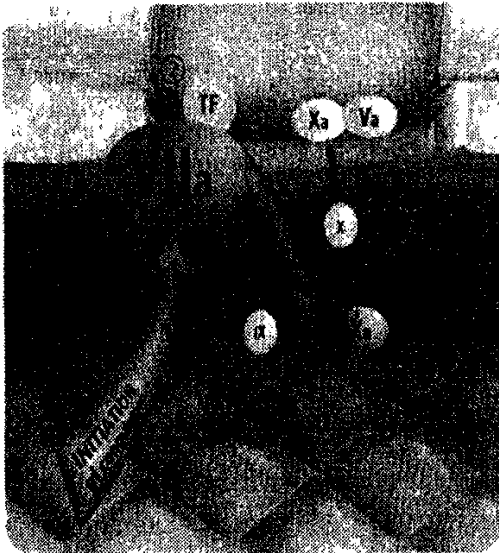
Наличие 2-х альтернативных способов активации свертывания крови теоретически предполагает вероятность "взаимопомощи" при поражении одного из путей. Однако это не происходит. Так, дефицит VIII или IX факторов у больных гемофилией (дефект внутреннего механизма) не компенсируется активацией VII фактора (внешний путь). При этом дефицит XII фактора не сопровождается коагулопатическими проявлениями, а геморрагический диатез при дефиците XI фактора протекает нетяжело. В свою очередь, недостаток фактора VII клинически проявляется выраженной кровоточивостью, то есть отсутствием признаков компенсации со стороны внутреннего пути. Объяснение этим фактам было получено в результате установления взаимосвязи между внутренним и внешним путями.

Установлено, что комплекс ТФ-F.VII активирует F.X, факторы XIIa и Ха активируют F.VII. В результате полученных данных, принципиально "каскадная" модель активации свертывающей системы не отвергнута, однако явно нуждается в пересмотре.

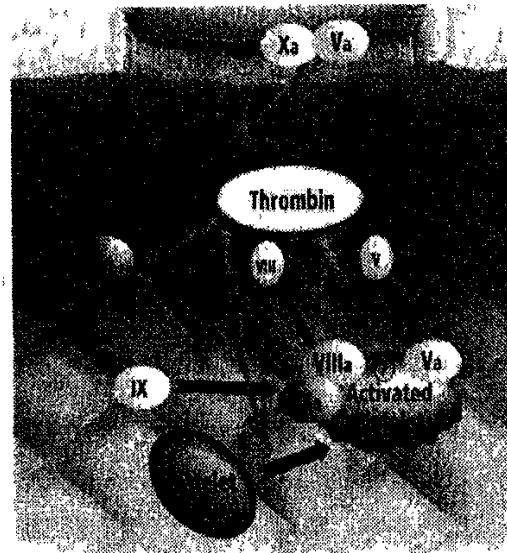
Ранее было известно, что и при внешнем, и при внутреннем механизмах свертывания взаимодействие и активация факторов осуществляется на фосфолипидных мембранах различных клеток, играющих роль матрицы. В настоящее время установлено, что активирующие поверхности (тромбоциты и клетки, несущие ТФ),

несмотря на сходство мембранных структур, экспрессируют на своей поверхности рецепторы для различных компонентов свертывающей системы. Факт аффинности рецепторов для различных коагуляционных факторов на поверхностях субэндотелиальных клеток и тромбоцитов позволил по-новому увидеть последовательность их включения в процесс формирования фибринового сгустка.

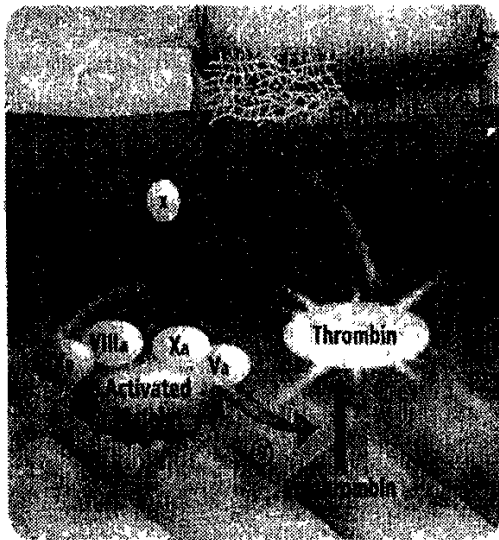
1.



2.



3.



1. I фаза – инициация свертывания крови
2. II фаза – усиление процесса свертывания крови
3. III фаза – распространение процесса свертывания крови

Рис. 2. Современная модель свертывающей системы (Hoffman M. и соавт., 2001)

При патологических состояниях (сепсисе, гиповолемических шоках) формирование протромбиназной активности идет, в основном, за счет активации внешнего пути. Благодаря полученным новым данным, процесс гемокоагуляции в условиях ДВС-синдрома в настоящее время представляют в виде трех перекрывающих друг друга фаз, названия которых сходны со стадиями ССВО (см. рис. 2).

1-я фаза - инициации (initiation) процесса свертывания крови, которая развивается за счет образования комплекса ТФ-ф. VIIa на поверхности субэндотелия в месте повреждения сосудистой стенки и приводит к образованию незначительного количества стартового тромбина;

2-я фаза - усиления (amplification) процесса свертывания крови за счет активации тромбоцитов и целого ряда коагуляционных факторов тромбином, который образуется под влиянием комплекса ТФ-Ф. VIIa;

3-я фаза - распространение (propagation) процесса свертывания крови с формированием теназного (факторы IXa + VIIIa на поверхности тромбоцитов) и протромбиназного (факторы Va + Xa + Ca<sup>2+</sup> + фактор 3 тромбоцитов) комплексов на поверхности активированных тромбоцитов. В результате образуется значительное количество тромбина, способного сформировать сгусток фибрина.

***Краткая характеристика фаз свертывания крови при ДВС-синдроме:***

*Первая фаза* - инициация свертывания крови - развивается в момент повреждения целостности сосудистой стенки и обнажения субэндотелиальных структур, имеющих на своей поверхности специфический интегральный белок - ТФ. При взаимодействии ТФ с VII фактором образуется комплекс ТФ / F.VII, который трансформируется в комплекс ТФ/F.VIIa. Комплекс ТФ/F.VIIa в свою очередь активировывает факторы X (начало общего пути) и IXa (перекрестная активация внутреннего пути). Фактор Xa на поверхностях клеток, несущих ТФ (макрофагах, фибробластах и пр.) совместно со своим кофактором - фактором Va образует протромбиназу. Количество образующегося в результате дальнейших превращений тромбина невелико и не может вызвать образования фибрина, достаточного для развития локального тромбоза.

Ограничение образования тромбина на поверхности субэндотелиальных клеток, несущих ТФ, контролируется, в основном, двумя способами:

- специфическим ингибитором пути тканевого фактора (tissue factor pathway inhibitor - TFPI);
- антитромбином.

TFPI - липопротеид, синтезируется в эндотелии капилляров и мегакариocyтах. Небольшое его количество может синтезироваться и в моноцитах. Механизм ингибирования свертывания TFPI - достаточно сложный и не до конца изучен. Ряд исследований свидетельствуют о его важной роли в регуляции начальных стадий свертывания крови. Предполагают, что значение TFPI состоит в замедлении скорости образования факторов IXa и Xa до величины, при которой их активность может контролироваться АТШ. Таким образом, АТШ и TFPI, действуя совместно на разные стадии активации, обеспечивают наличие определенного антикоагулянтного порога, после преодоления которого может начаться массивная генерация тромбина, необходимая для свертывания крови. В процессе развития синдрома диссеминированного внутрисосу-дистого свертывания крови (ДВСК) не было обнаружено заметного снижения концентрации TFPI, что позволило предположить ведущим механизмом развития ДВСК не столько потребление этого антикоагулянта, сколько массивность экспозиции ТФ под действием медиаторов воспаления и эндотоксина.

Итогом 1-й фазы процесса свертывания крови можно считать образование гемостатически незначимых количеств тромбина на клетках, несущих ТФ.

*Вторая фаза* - усиление процесса свертывания развивается за счет активации тромбоцитов и трансформации в активную форму факторов XI, VIII и V.

Физиологическая активация тромбоцитов начинается при повреждении сосу-дистого эндотелия с обнажением субэндотелия и происходит чрезвычайно быстро (in vitro за 0,1 с) под воздействием индукторов агрегации. Тромбоциты прилипают (адгезируют) к поврежденным эндотелиальным клеткам, коллагену базальной мембраны. Они набухают и образуют отростки. Основными стимуляторами адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов являются

турбулентное движение крови в зоне поражения или стенозирования сосудов, коллаген, тромбин, АДФ, адреналин, тромбоксан  $A_2$ , серотонин. Главным кофактором адгезии тромбоцитов к субэндотелию считают фактор фон Виллебранда (vWF), который входит в состав VIII фактора. На поверхности активированных и неактивированных тромбоцитов имеется несколько типов гликопротеиновых рецепторов (GPIb-V-IX), с которыми связывается тромбин, образовавшийся в микромолярных количествах в конце 1-й фазы. Тромбиновая активация приводит к перестройке структуры фосфолипидной плазматической мембраны тромбоцитов с экспозицией тромбогенного фосфатидилсерина и стимуляции секреции из гранул хранения кровяных пластинок гемостатически активных субстанций.

*Третья фаза* - распространение процесса свертывания крови характеризуется образованием достаточного количества тромбина, чтобы обеспечить образование фибринового тромба. Процесс распространения свертывания крови реализуется на поверхности активированных тромбоцитов.

В этой фазе, также как и в 1-й, происходит формирование теназного (факторы IXa + VIIIa) и протромбиназного комплексов. Однако процесс протекает не на клетках субэндотелия, а на мембранах активированных на предыдущих стадиях тромбоцитов. Теназный комплекс, образовавшийся на активированных тромбоцитах, в свою очередь в 50-100 раз быстрее активирует X фактор, чем результативный комплекс внешнего пути TF/F.VIIa. Образуются большие количества тромбина. Тромбин расщепляет фибриноген и активирует фактор XIII (фибринстабилизирующий), в результате чего образуется нерастворимый фибрин, необходимый для гемостатически эффективного сгустка.

### **Особенности тромбообразования в артериях и венах**

При нарушениях первичного гемостаза (эндотелиальная дисфункция, повышенная агрегационная способность тромбоцитов) и метаболических нарушениях (гиперлипидемия, сахарный диабет, гомоцистеинемия, васкулиты) тромбы чаще образуются в артериях.

При недостатке ингибиторов факторов свертывания (AT III, PC и PS) - в венах.

В артериях при высоком давлении и большой скорости тока крови образуются тромбы, преимущественно состоящие из тромбоцитов, а не из фибрина. Артериальные (белые) тромбы прочно связаны со стенкой сосуда; они могут быть постоянными или переходящими, обтурировать просвет сосуда полностью или частично.

Основное значение для образования такого тромба имеет активация тромбоцитов в месте повреждения эндотелия (трещины или разрыва атеросклеротической бляшки). Поэтому в предупреждении артериального тромбоза ведущее значение имеет применение антитромбоцитарных средств (антиагрегантов), вспомогательное - использование антикоагулянтов.

В венах при низком давлении и медленном токе крови ведущее значение для тромбообразования имеет активация плазменных факторов свертывания крови. Венозные (красные) тромбы непрочно прикреплены к сосудистой стенке своим началом - "головой", а их удлиненное тело - "хвост", составляющий большую часть тромба, свободно располагается в просвете сосуда и со всех сторон омывается кровью. Вследствие этого венозные тромбы легко разрушаются и часто служат причиной возникновения тромбоэмболии.

Венозные тромбы содержат много фибрина и эритроцитов, но мало тромбоцитов. Поэтому в предупреждении тромбообразования ведущее значение имеет применение антикоагулянтов.

Таким образом, основными результатами исследований в области системы гемостаза последних лет стали следующие факты:

1. Внешний и внутренний механизмы активации взаимосвязаны, но не могут в случае поломки одного из них обеспечить адекватный гемостаз;
2. Свойство активированных тромбоцитов обеспечивать эффективность работы внутреннего механизма коагуляционного каскада и их ведущая роль в процессе распространения свертывания крови (3-я фаза) свидетельствуют о необходимости сочетанного применения наряду с антикоагулянтами дезагрегантов.
3. При разработке программы антитромботической терапии, необходимо учитывать возможную локализацию тромбов - артериальную или венозную.

### III. ДИАГНОСТИКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА

Диагностика эндотелиальной дисфункции осуществляется на основе определения в крови маркеров активации/повреждения эндотелия. К ним относятся:

- фактор фон Виллебранда;
- тромбомодулин;
- PAI-1;
- десквамированные эндотелиальные клетки;
- молекулы адгезии ICAM, VCAM;
- оксид азота;
- простациклин и др.

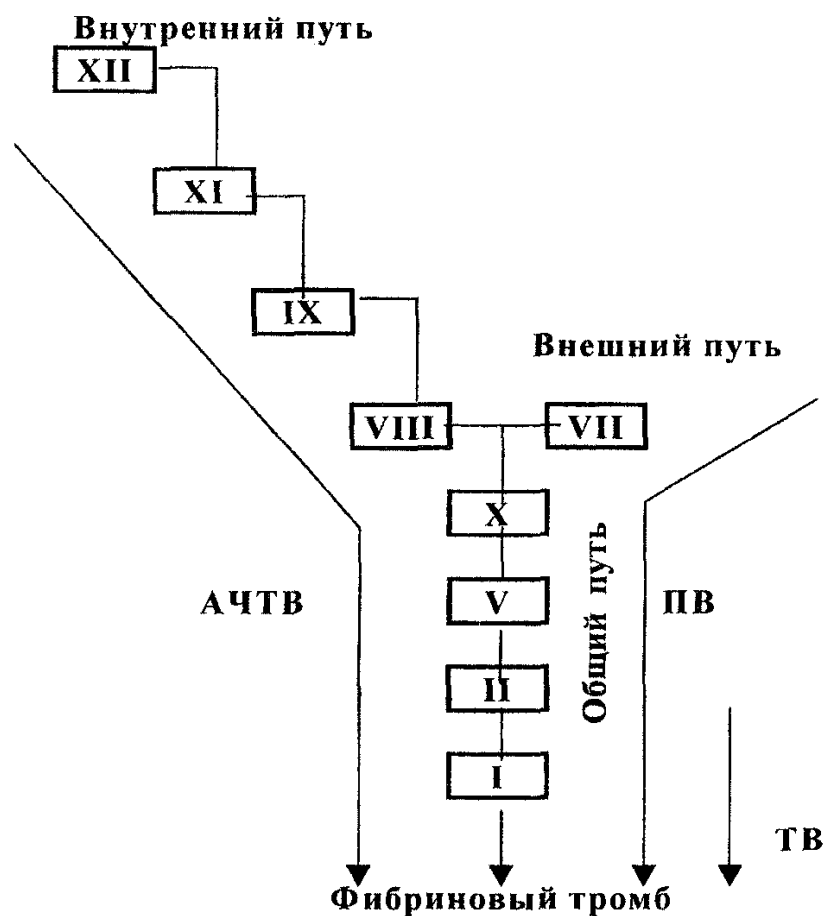
Часть выше перечисленных маркеров присутствует в норме в кровотоке и при дисфункции изменяется их количество (например, оксид азота), часть маркеров появляется в циркуляции только при повреждении/активации (например, десквамированные эндотелиальные клетки или молекулы адгезии ICAM, VCAM). Лабораторная диагностика эндотелиальной дисфункции затруднена в рутинных условиях, поэтому на практике чаще пользуются простыми клиническими признаками, свидетельствующими об изменении проницаемости и хрупкости сосудов (проба щипка, манжеточная проба, баночная проба и др.).

Контроль за изменениями в системе гемостаза в последние годы осуществляется по 2-ступенчатой схеме. Первой ступенью являются скрининговые методики, позволяющие определить звено нарушений коагуляции. Идентификация причин нарушений проводится на последующей уточняющей ступени.

К скрининговым методам обследования относятся:

- а) оценка состояния сосудисто-тромбоцитарного гемостаза (подсчет количества тромбоцитов в периферической крови);
- б) оценка состояния ферментативного звена коагуляции заключается в определении (рис.3): активированного частичного (парциального) тромбопластинового времени (АЧТВ); протромбинового времени (ПВ); тромбинового времени; концентрации фибриногена в плазме.

## Схема процесса ферментативной коагуляции и поэтапного лабораторного контроля



АЧТВ - активированное частично тромбиновое время

ПВ - протромбиновое время

ТВ - тромбиновое время

Рис.3. Оценка состояния ферментативного звена коагуляции

Большинство перечисленных методов обследования системы гемостаза являются легко воспроизводимыми в рутинных лабораторных условиях (за исключением методов иммуноферментного анализа) и рекомендованы в качестве стандарта. Некоторые из них используются для оценки качества проводимой гепаринотерапии (АЧТВ). Для оценки эффективности терапии непрямыми антикоагулянтами используют расчет международного нормализованного отношения (МНО), основанного на определении протромбинового времени тромбопластином, имеющим международный индекс чувствительности.



#### **IV. ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ - СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ТРОМБОЗОВ И ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ**

Учитывая, что дисфункция эндотелия предшествует процессам тромбообразования, последовательность мероприятий профилактики и коррекции нарушений в системе гемостаза можно представить следующим образом:

##### ***Профилактическое направление***

I. Предупреждение повреждения поверхности эндотелия:

а) по возможности, прекращение действия этиологического фактора, способного вызвать деструкцию эндотелия. Мероприятия этой группы чрезвычайно разнообразны и должны обеспечивать адекватную защиту от конкретного повреждающего агента. Например, при гипертонической болезни - регулярный прием антигипертензивных средств (ингибиторы АПФ и др.), при циркуляторной гипоксии - инфузионная терапия с инотропной поддержкой, при гипоксической гипоксии - протезирование вентиляционной функции легких, санация трахеобронхиального дерева и т.д.

II. Применение эндотелиопротективных средств, способных уменьшить степень повреждения эндотелиоцита при воздействии неблагоприятных факторов:

- а) антиоксиданты;
- б) природные гликозаминогликаны (вессел дуэ ф (сулодексид);
- в) растворы гидроксипроксиэтилкрахмалов (рефортан, стабизол и др.).

##### ***Лечебные мероприятия при развившейся эндотелиальной дисфункции***

III. "Заместительная" терапия (препараты тканевого активатора плазминогена, рекомбинантные препараты активированного протеина С и др.);

IV. Применение препаратов, уменьшающих экспрессию молекул адгезии (L-аргинин, адреноблокаторы и др);

V. Коррекция атерогенной дислипидемии (статины и др.).

***Лечебные мероприятия, направленные на коррекцию гиперкоагуляции***

- VI. Деагреганты;
- VII. Прямые антикоагулянты (фракционированные и нефракционированные гепарины);
- VIII. Рекомбинантные антикоагулянты (активированный протеин С, антитромбин -III);
- IX. Гепариноиды;
- X. Активаторы фибринолитической системы;
- XI. Непрямые антикоагулянты\*

\* При профилактике венозных тромбозов предпочтение отдается непрямым антикоагулянтам, при профилактике артериальных тромбозов основу терапии составляют деагреганты.

## V. ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ С ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИЕЙ

На современном этапе развития медицины принято деление средств антитромботической терапии на следующие группы:

**I. Прямые антикоагулянты, препараты инактивирующие тромбин или ингибиторы свертывания крови.** Препараты данной группы делятся на 5 классов:

1. Стандартный (нефракционированный) гепарин - НФГ
2. Низкомолекулярный (фракционированный) гепарин - НМГ
  - надропарина кальциевая соль (фраксипарин);
  - эноксапарина натриевая соль (Клексан, ловенокс);
  - дальтепарина натриевая соль (Фрагмин);
  - ревиварин (кливарин);
  - цертопарин (тропарин);
  - сандопарин (моно-эмболекс);
  - тинзапарина натриевая соль (логипарин, иннохеп);
  - ардепарина натриевая соль (нормифло);
  - парнапарин (флюксум).
3. Селективный ингибитор Фактора Ха:
  - фондапаринукс (Арикстра)
4. Гепариноиды:
  - 1) Дерматан-сульфат
  - 2) Гепарин-сульфат:
    - данапроид (Ломопарин);
    - сулодексид (Весел Дуэ Ф);
  - 3) Пентазанполисульфаты ;
  - 4) сульфомукополисахариды;
  - 5) Пентасахариды:
    - пентосан полисульфат SP 54.
5. Прямые ингибиторы тромбина:
  - Мелагатран, Ксимелагатран (Экзантас);
  - Гирудин;
  - Рекомбинантный гирудин (r-Hirudin, Lepirudin, Desirudin);
  - гирулог, гируген;
  - Аргатробан;
  - Аптамеры.

**II. Антиагреганты или препараты, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов (антитромбоцитарные препараты или дезагреганты):**

- 1) Ингибиторы ЦОГ - ацетилсалициловая кислота
- 2) Ингибиторы АДФ-рецепторов тромбоцитов - тиенопиридиновые производные:
  - тиклопидин (Тиклид);
  - клопидогрель (Плавикс).
- 3) Ингибиторы фосфодиэстеразы - Дипиридамол (курантил, персантин)
- 4) Ингибиторы IIb/IIIa рецепторов:
  - пептидные:
    - природные (триграмин);
    - синтетические - интегрилин (эптифибатид);
  - непептидные:
    - ламифибан (Ro 44-9883);
    - тирофибан (агратат);
    - ксемилофибан (Sc-54684);
    - сибрафибан (Ro 48-3657);
    - абсиксимаб (Реопро);
    - орбофибан;
    - ледрафибан.

**III. Тромболитические препараты, разрушающие тромбы, или фибринолитические.** Эти препараты делятся на 3 поколения:

I поколение: 1. Стрептокиназа.

2. Ангистреплаза

3. Урокиназа

II поколение: 4. Проурокиназа

5. Тканевой рекомбинантный активатор плазминогена  
(Альтеплаза = Актилизе)

III поколение: 6. Рекомбинантная стафилокиназа и VM 06.022 -  
вариантная форма t-pA.

К этой же группе относятся стимуляторы высвобождения эндогенного тканевого активатора плазминогена:

1. Пентоксифиллин

2. Ксантинола никотинат.

**IV. Непрямые антикоагулянты или препараты, воздействующие на витамин К-зависимые факторы крови (II, VII, IX, X) (оральные антикоагулянты).** Препараты данной группы делятся на 2 класса:

1. Производные кумарина:

1) Оксикумарины:

- фенпрокумарол (маркумар);
- аценокумарол (синкумар, аценокумарин, никумалон, нитрофарин, синтран, тромбостоп);
- Варфарин (кумедин, мареван)

2) Кумарины с ситемой двойного кольца (дикумарины):

- бисгидроксикумарол (дикумарин, дикумарол);
- этилбискумацетат (пелентан, неодикумарин, тромексан).

2. Производные индадиона

1) Фенидион (фенилин, диндеван, атромбон, данилон);

2) Омефин;

3) Нафарин;

4) Дипаксин.

**V. Препараты разных фармакологических групп.** В последнее время при терапии тромботических осложнений используются препараты, которые, строго говоря, не относятся к антитромботическим, однако, с точки зрения восстановления дисфункции эндотелия, их применение более чем оправдано:

- ингибиторы АПФ;
- гидроксипроксиэтилкрахмалы и реополиглюкин;
- дицинон, эндотелон;
- L-лизина эсцинат;
- нестероидные противовоспалительные и др.

**Клиническая характеристика некоторых препаратов разных фармакологических групп, рекомендуемых для терапии эндотелиальной дисфункции**

***Гепарин (нефракционированный гепарин, НФГ, УН)***

Тромбин - ключевой фермент свертывания крови, а кроме того, и стимулятор пролиферации гладкомышечных клеток. Поэтому логичными для борьбы с тромбозом и пролиферативными сосуди-

стыми отложениями представляются препараты анти-тромбинового действия. Среди них наиболее известным является гепарин, который является непрямым ингибитором тромбина, так как для осуществления антикоагулянтного действия ему необходим кофактор - антитромбин III. Гепарин известен более 80 лет, он был открыт McLean в 1916 году. Примерно через 20 лет, в 1939 году, Brinkhous и соавторы показали, что для антикоагулянтной активности гепарину в плазме необходим кофактор, который Abildgaard в 1968 году назвал антитромбином III, и только в конце 70-х годов Rosenberg соавт. и Lindahl соав. описали механизм взаимодействия между гепарином и АТ III.

Связывание молекулы гепарина с АТ III приводит к его конформационным изменениям, что, в свою очередь, превращает АТ III из медленно действующего ингибитора в очень быстрый ингибитор. АТ III ковалентно связывается с тромбином и гепарином, а затем диссоциирует. Установлено, что примерно одна треть гепарина связывается с АТ III, и именно эта фракция осуществляет основное антикоагуляционное действие. Оставшиеся две трети гепарина при терапевтических концентрациях имеют минимальную антикоагулянтную активность, но при концентрациях выше терапевтических, обе фракции гепарина: высоко- и низкоафинные к АТ III катализируют антитромбиновый эффект другого плазменного кофактора гепарина, называемого гепариновый кофактор II. Гепарин с высоким молекулярным весом (ГВМВ) связывается с тромбоцитами и в большей степени, чем ГНМВ, ингибирует функцию тромбоцитов, что может быть причиной кровотечений. Гепарин повышает проницаемость сосудистой стенки и подавляет пролиферацию гладкомышечных клеток. Гепарин связывается с различными белками плазмы, что объясняет плохую биодоступность малых доз гепарина. Связывание гепарина с фактором фон Виллебранда объясняет его ингибирующее воздействие на адгезию и агрегацию тромбоцитов. Гепарин является гетерогенным веществом, диапазон его молекулярной массы от 3000 до 30000 дальтон. Гепарин способен связываться с эндотелиальными клетками, макрофагами. Но связывание гепарина со всем, кроме АТ III, происходит за счет неспецифических связей, а не за счет АТ III связывающих мест. Эта "цепляемость" гепарина к множеству белков и клеток определяет его

фармакокинетику, так как чем крупнее молекула гепарина, тем больше у нее шансов “зацепиться” за макрофаг, эндотелиальную клетку и там же деполимеризоваться.

Для достижения быстрого терапевтического эффекта гепарина может быть предложено несколько схем: 1) 5 000 ед. гепарина в/в болюсом с дальнейшей внутривенной инфузией 32 000 ед. за 24 часа. 2) При необходимости назначения препарата после тромболитика 5 000 ед. вводят в/в болюсом с дальнейшей внутривенной инфузией 24 000 ед. гепарина за сутки. При этом контроль АЧТВ осуществляют через 6 и 12 часов после болюса, добиваясь его удлинения в 1,5-2,5 раза от исходного. 3) 35 000 ед. подкожно за 24 часа в две инъекции, при этой схеме введения препарата возможно снижение терапевтического эффекта гепарина.

Среди побочных эффектов гепарина наиболее часты гемorragии. Встречаются также и тромбоцитопении с развитием тромбоза примерно в 0,4% случаев. Артериальные тромбозы после гепаринотерапии наблюдаются вследствие активации тромбоцитов, венозные же - как результат нейтрализации гепарина 4-м фактором тромбоцитов, выделяющимся в кровотоки вследствие “реакции освобождения” тромбоцитов. Тромбоцитопения может начаться с 3-15 дня гепаринотерапии. Обычно количество тромбоцитов восстанавливается через 4 дня после отмены гепарина. В происхождении гепаринсвязанной тромбоцитопении рассматривают роль иммунного комплекса IgG-гепарин.

### *Гепарины с низким молекулярным весом (НМГ, ГНМВ, LWHF)*

Клексан (эноксапарин). Наиболее популярным в мире низкомолекулярным гепарином является эноксапарин (“Клексан” Sanofi-Aventis)). Антикоагулянтный эффект эноксапарина реализуется посредством связывания антитромбина III с той же самой высокоаффинной пентасахаридной цепочкой нефракционированного гепарина, которая, однако, присутствует лишь в 1/3 молекул эноксапарина. Для инактивации X фактора достаточно только пентасахарида, тогда как для инактивации тромбина необходима дополнительная цепь из, как минимум, 15 сахаридов (мол. вес > 5400 ). Соотношение анти-Xa активности к анти-II

активности (анти-Ха/анти-П) для нефракционированного гепарина равно 1:1, в то время, как для эноксапарина - 4:1. Применение препаратов с высокой анти-фактор Ха активностью основано на гипотезе, что угнетение более ранних этапов коагуляционного каскада связано с лучшим антитромботическим эффектом, чем ингибирование последующих этапов. Это связано с процессом лавинообразного расширения, который присущ коагуляционному каскаду. То есть, одна молекула фактора Ха может вызвать генерацию множества молекул тромбина.

Кроме того эноксапарин высвобождает меньше vWF, обуславливая уменьшенную агрегацию тромбоцитов, в сравнении с НФГ или дальтепарином в утвержденных лечебных дозах для терапии нестабильной стенокардии и не-Q инфаркта миокарда.

При подкожном введении биодоступность Клексана составляет 91%, а период полужизни в плазме - 4,6-5,9 ч. Пик активности препарата в плазме крови достигается через 3-5 ч, что соответствует концентрации 1.6 мкг/мл после введения 40 мг. Объем распределения эноксапарина соответствует объему крови. Препарат в незначительной степени метаболизируется в печени с образованием менее активных метаболитов. Период полувыведения - около 4 ч. Анти-Ха активность в плазме определяется в течение 24 часов после однократной инъекции. Выводится препарат с мочой в неизменном или мало измененном виде. У пациентов с почечной недостаточностью и у пожилых лиц период полувыведения может увеличиваться до 5-7 ч, но коррекции режима дозирования не требуется.

Известно несколько гепаринов с низким молекулярным весом: надропарин кальциевая соль (Фраксипарин), дальтепарин натриевая соль (Фрагмин), ревиварин натриевая соль (Кливарин), сандопарин (Моно-Эмболекс), тинзапарин натриевая соль (Логипарин, Иннохеп), ардепарин натриевая соль (Нормифло), парнапарин (Флюксум). Следует понимать, что хотя все вышеперечисленные препараты относятся к одному семейству с общим названием - ГНМВ, они отличаются друг от друга по физико-химическим, биологическим и фармакокинетическим свойствам, что обусловлено различной технологией их производства. Кроме того, при оценке эффективности ГНМВ исследователи пользуются способами диагностики глубоких венозных тромбозов, обладающими



различной чувствительностью и специфичностью. В связи с этим было бы неправильным экстраполировать клинические результаты, полученные с одним из гепаринов с низкой молекулярной массой, на других представителей этого семейства.

Следует помнить о том, что НМГ не взаимозаменяемы.

В многоцентровом, рандомизированном, контролируемом исследовании сравнивалась эффективность Клексана, вводимого в дозе 1 мг/кг массы тела п/к 2 раза в сутки, с эффективностью гепарина, вводимого внутривенно в виде постоянной инфузии. Оказалось, что эффективность Клексана достоверно выше гепарина по показателю уменьшения величины тромба (венографически). Отмечено, что тромбозмболические рецидивы встречались статистически достоверно реже в группе пациентов, получавших терапию Клексаном, в сравнении с группой гепарина. (Simonneau G. et al. 1993).

Интересно отметить, что в исследовании M. Levine опубликованном в 1996 году в *New England Journal of Medicine*, доказано, что терапия ОТГВ в домашних условиях Клексаном такая же по эффективности, как терапия гепарином, вводимым в вену в условиях стационара. Это позволило широко применять Клексан для амбулаторного лечения ОТГВ не сопровождающегося признаками ТЭЛА, что, в свою очередь, помогает экономит огромные материальные средства в западных странах. (M. Levine et al. 1996).

Вопрос об интраоперационной кровоточивости.

Максимум анти IIa активности Клексана развивается через 4 часа после п/к инъекции и наблюдается ещё в течение 5 часов.

Максимум анти Ха активности Клексана развивается через 5 часов после п/к инъекции и наблюдается ещё в течение 19 часов.

Таким образом, оправдан опыт применения Клексана в ДОКТМО за 12 часов до плановой операции. Это позволит войти в операцию на фоне отсутствия анти IIa, таким образом с минимальным риском кровотечения.

Продолжающееся действие на Ха фактор позволит избежать риск тромбообразования.

Вопрос о различии эноксапарина и надропарина. Разница между препаратами состоит в процессе производства.

Клексан производится путем  $\beta_2$ -элиминации и щелочной деполимеризации. Это позволяет "аккуратно" фракционировать полисахаридную молекулу гепарина, что, в свою очередь, позволяет максимально сохранить активные локусы, т.о. анти Ха активность. Соотношение анти Ха/ анти Па эноксапарина 4,1.

Надропарин (фраксипарин) производится с помощью кислотной деполимеризации. Такой метод разрушает активные локусы полисахаридной цепочки и снижает анти Ха-активность. Соотношение анти Ха/анти Па надропарина 3,6.

Таким образом, в пересчете на одинаковые дозы, анти Ха (антитромботическая) активность в плазме крови, генерируемая Клексаном в 1,48 раза выше, чем у надропарина. Это даёт большую антитромботическую активность Клексана при гемостазе близком к сохранному.

Краткая сравнительная характеристика препаратов, инактивирующих тромбин, представлена в таблице 2.

*Таблица 2*

**Характеристика препаратов, инактивирующих тромбин [7]**

<b>Гепарин</b>	<b>НМГ</b>	<b>Прямые ингибиторы тромбина</b>
1	2	3
Ингибирует в большей степени II, Ха, в меньшей степени IXa, XIa	Ингибирует в большей степени Ха, в меньшей степени II	Специфический сильный ингибитор II (тромбина)
Для инактивации вышеперечисленных факторов необходим АТ III	Для инактивации вышеперечисленных факторов необходим АТ III	Для инактивации тромбина АТ III не нужен
Нейтрализуется гепариназой, белками плазмы, 4 фактором тромбоцитов, эндотелиальными клетками	Нейтрализуется гепариназой, слабо эндотелиальными клетками	Не нейтрализуется гепариназой, белками плазмы, фибрин-мономером, макрофагами, эндотелиальными клетками

1	2	3
Не способен инактивировать тромбин, связанный с тромбом и фактор VII	Не способен инактивировать тромбин, связанный с тромбом и фактор VII	Инактивирует связанный с тромбом тромбин
Ингибирует функцию тромбоцитов	Ингибирует функцию тромбоцитов	Ингибирует только тромбин-индуцированную агрегацию тромбоцитов
Нередко вызывает тромбоцитопению	Может вызывать тромбоцитопению	Не вызывает тромбоцитопению
Биодоступность после подкожной инъекции -30%	Биодоступность после подкожной инъекции D90%	Биодоступность после подкожной инъекции = 85%
Слабый дозозависимый эффект	Достаточный дозозависимый эффект	Достаточный дозозависимый эффект
Не обладает иммуногенными свойствами	Не обладает иммуногенными свойствами	Слабо выраженные иммуногенные свойства
Нередко вызывает преходящее повышение печеночных ферментов	Нередко вызывает преходящее повышение печеночных ферментов	Нет токсического влияния на печень
Повышает сосудистую проницаемость	Не повышает сосудистую проницаемость	Не повышает сосудистую проницаемость

### ***Гепариноиды***

Термином "гепариноиды" обозначают сульфатированные мукополисахариды (гликозаминогликаны, ГАГ), родственные гепаринам по структуре, но не идентичные им по многим особенностям действия. Гепариноиды выделяются в самостоятельную группу лекарственных средств, которую совершенно недопустимо относить к гепаринам.

В организме натуральные ГАГ, подобно гиалуроновой кислоте, являются составной частью межклеточной соединительной ткани, содержащиеся в большом количестве в субмукозе, хрящах, в базальной мембране и в среднем слое кровеносных сосудов, фиксированы на эндотелии, поддерживая его отрицательный заряд, тромборезистентность и устойчивость ко многим повреждающим факторам, в том числе - к воздействию протеаз, экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов и др. Они регулируют проницаемость стенок капилляров, а также микроциркуляцию крови в органах и тканях.

Гепариноиды, используемые в лечебной практике, получают из тканей животных (чаще всего, из слизистых оболочек) с последующим их фракционированием с теми или иными модификациями полусинтетическими методами.

Патологические состояния, при которых целесообразно использование гепариноидов:

- первичная и вторичная профилактика венозных и артериальных тромбозов;
- комплексная терапия гиперлипидемий и облитерирующих заболеваний периферических, мозговых и коронарных артерий сердца (при нестабильной стенокардии), в том числе, у больных диабетом;
- диабетическая микроангиопатия и нефропатия;
- капиллярно-венозный стаз и трофические нарушения в конечностях;
- гепариновая тромбоцитопения в случае необходимости продолжать антикоагулянтную терапию (в сочетании с плазмаферезом), в том числе, и у больных с антифосфолипидным синдромом;
- недостаточность мозгового кровообращения в старческом возрасте и при сенильной депрессии (кроме случаев перенесенного геморрагического инсульта).

Контролируется терапия гепариноидами общими коагуляционными тестами (АЧТВ, уровень фибриногена и др.), динамическим определением агрегации тромбоцитов и липидного спектра сыворотки крови, а также методами, характеризующими состояние макро- и микроциркуляции.

Наиболее перспективно изучение действия гепариноидов, применяющихся в лечебно-профилактических целях.

**Гепарин-сульфаты (ГС).** Препараты этой группы более эффективны и чаще применяются, чем дерматан-сульфаты. Они состоят из смеси ГАГ с молекулярной массой от 4000 до 12000 Да (в среднем 6000-8000 Да).

На долю собственно ГС в них приходится около 80-84%, а остальная часть представлена дерматан-сульфатом (около 10-20%). В некоторых из этих препаратов имеется также небольшая примесь хондроитин-сульфата.

К данной группе препаратов принадлежат сулодексид (Sulodexide или Vessel Due F) и ломопаран (Lomoparan, Orgagran). Они оказывают комплексное влияние на стенки кровеносных сосудов, вязкость и содержание липидов в крови, на сосудистую проницаемость и гемодинамику (особенно в микроциркуляторном русле), а также на различные звенья системы гемостаза - свертываемость крови, адгезию и агрегацию тромбоцитов, фибринолиз.

Среди всех факторов действия ГС наиболее важными являются следующие:

- вазопротекторный эффект - способность повышать отрицательный заряд эндотелиальных клеток и их резистентность к повреждающему действию многих веществ экзо - и эндотоксинов, иммунных комплексов, ЛНП, лейкоцитарных протеаз (эластазы и др.), цитокинов и т. д. ГС обладают способностью уплотнять и снижать повышенную проницаемость базальной мембраны капилляров (благодаря чему их применение особенно перспективно при нефропатиях с повышенным выделением белка с мочой), ослаблять формирование рыхлых атеросклеротических бляшек и пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) в стенках кровеносных сосудов. ГС стимулируют выброс из эндотелия простаглицина, ослабляют адгезию тромбоцитов и лейкоцитов к интима сосудов, снижают действие ростовых факторов клеток крови на пролиферацию ГМК, продукцию ими и перицитами фиброзной ткани. Поэтому, благодаря свойствам ГС препятствовать прогрессированию облитерирующих заболеваний артерий, ослабляется процесс стенозирования;

- гиполипидемическое и антисклеротическое действие ГС обусловлено их способностью повышать содержание и активность липопротеинлипазы в циркулирующей крови, а также уровня холестерина, ЛПНП, триглицеридов и апопротеина В1 при умеренном повышении уровня холестерина ЛПВП. Воздействуя одновременно на сосудистую стенку, ГС препятствуют отложению липидов и образованию рыхлых атеросклеротических бляшек;
- меньший риск развития геморрагических осложнений по сравнению с гепаринами;
- ГС снижают вязкость крови и улучшают ее микроциркуляцию, как за счет уменьшения концентрации в плазме липидов и фибриногена, так и за счет умеренного вентонического эффекта. Это уменьшение капилляро-венозного стаза играет также важную роль в антиромботическом эффекте ГС;
- стимуляция через N0 образования в тромбоцитах цАМФ;
- умеренное ингибирование в комплексе с АТ III и через кофактор гепарина II фактор Ха и тромбин (по этим эффектам ГС значительно уступают как обычному гепарину, так и НМГ);
- стимуляция фибринолиза за счет снижения активности в крови PAI-1 и повышения выхода из эндотелия t-РА;
- не обладает существенным сродством к тромбоцитарному фактору 4 (PF-4) и не вызывает гепариновой тромботической тромбоцитопении.

ГС дозируются в липопротеинлипазо-высвобождающих единицах (LRU или ЛПЛ ед.), не имеющих ничего общего ни с антитромбиновыми единицами, используемыми при дозировке обычного гепарина, ни с анти-Ха единицами, применяемыми для обозначения активности НМГ.

ГС, как и другие ГАГ, могут назначаться как парентерально, так и внутрь, поскольку они хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта. Парентерально они, чаще всего, вводятся, в отличие от гепаринов, внутримышечно, что обеспечивает их хорошее поступление в кровь. Такое введение ГС допустимо, поскольку они в отличие от гепаринов, крайне редко вызывают образование гематом в местах инъекции. Общей кровоточивости они также, как правило, не вызывают, но, тем не менее, их не следует

назначать при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, при глубокой тромбоцитопении и наличии других факторов риска развития геморрагии, в том числе и при высокой неконтролируемой артериальной гипертензии. В более редких случаях ГС вводятся внутривенно.

При умеренной тромбоцитопении, связанной с антифосфолипидным синдромом, а также в случае развития гепариновой тромбоцитопении, развившейся при ставшей более выраженной в процессе применения обычного или низкомолекулярного гепарина, противотромботическую терапию можно продолжать препаратом Vessel Due F (сулодексидом). В отличие от гепаринов, этот препарат не образует комплексных соединений с PF-4 и не усугубляет гепариновой тромбоцитопении. Период полувыведения ГС из крови составляет 4-8 ч. Поэтому чаще всего используется их двукратное введение больному в течение суток.

Сулодексид (Vessel Due F) сначала назначают внутримышечно по 300 ЛПЛ ед. 2 раза в сутки или по 600 ед однократно, а затем - внутрь, в капсулах, и течение 30-70 дней и более длительно по две капсулы в день. Оргаран (ломопаран) может вводиться как подкожно, так и внутримышечно в дозах 750-1500 ед в сутки. Он, как и Vessel Due F, хорошо резорбируется в кровь. Анти-Ха активность оргарана составляет около 10% такой же активности обычного гепарина, а анти-II а - около 1% активности последнего. Период полудействия его по анти-Ха активности равен, примерно, 25 ч, а по анти- II а активности - 7 ч. По всем этим параметрам оргаран близок к сулодексиду. Снижение вязкости крови и уровня в ней фибриногена и липидов при введениях ГС часто выявляется уже на 10-20-й день лечения. К этому же времени у больных с нефропатиями значительно ослабляется микроальбуминурия.

Послеоперационные венозные тромбозы, в том числе при ортопедических операциях на бедре и тазобедренном суставе, эти препараты предотвращают более эффективно, чем декстран и варфарин, но уступают аналогичному действию клексана, фраксипарина и других НМГ. Вместе с тем, имеются отдельные сообщения о том, что ГС достаточно эффективно предупреждают развитие тромбозов глубоких вен у больных с мозговыми инсультами.

В большом числе исследований показано также, что ГС улучшают венозный отток из конечностей больных с хронической венозной недостаточностью.

Однако наиболее важной областью применения ГС являются облитерирующие заболевания периферических артерий атеросклеротического и диабетического генеза, ишемии миокарда и атеросклеротическое поражение сосудов мозга с сенильными нарушениями психики. Они успешно применяются также в комплексной терапии атеросклероза.

**Антиагреганты или препараты, влияющие на адгезию и агрегацию тромбоцитов (антитромбоцитарные препараты или дезагреганты)**

*Таблица 3*

**Основные препараты, препятствующие агрегации тромбоцитов**

<b>Механизм действия</b>	<b>Препараты</b>
Ингибиторы фосфолипазы	Глюкокортикоиды, $\beta_2$ -блокаторы
Блокада GP-рецепторов АДФ тромбоцитов	Клопидогрель (плавикс); Тиклид (тиклопидин)
Ингибиторы циклооксигеназы	Необратимые: аспирин Обратимые: индометацин и др.
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Производные ксантина: пентоксифиллин, кофеин
Антагонисты кальмодулина	Производные фентотиазина (трифтазин)
Активаторы аденилатциклазы	Стабильный аналог простаглицлина (эпопростенол); Дипиридамол
Снижение поступления внеклеточного кальция внутрь клетки	Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил и др.)



### *Ацетилсалициловая кислота (аспирин)*

Аспирин необратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, вследствие чего уменьшается синтез циклических эндоперекисей - индукторов агрегации тромбоцитов:  $\text{PGG}_2$ ,  $\text{PGH}_2$  и тромбоксана  $\text{A}_2$  из арахидоновой кислоты. Аспирин блокирует реакцию освобождения тромбоцитов, индуцированную АДФ и норадреналином, не влияет на адгезию тромбоцитов. Ингибирование циклооксигеназы является основным механизмом антикоагуляционного действия АСК.

Тромбоциты - безъядерные клетки, поэтому они лишены способности синтезировать белки. Этот фактор имеет значение для понимания механизма действия аспирина. Необратимое ингибирование циклооксигеназы и отсутствие возможности компенсировать ее за счет ресинтеза из-за отсутствия ядра приводит к тому, что блокада синтеза тромбоксана на терапии аспирином сохраняется на протяжении всей жизни тромбоцитов - в течении 7-10 дней. Это объясняет, каким образом препарат с 20-минутным периодом полужизни в системном кровотоке при однократном приеме в день, ингибирует синтез тромбоксана тромбоцитами. После приема таблетированной формы аспирина его действие на тромбоциты начинается быстро, до появления лекарства в системе кровотоке. Это связано с воздействием на цикло-оксигеназу в системе портального кровообращения. АСК быстро и полностью метаболизируется. Во время первого прохождения через печень препарат деацелируется на 50-80%. Эстеразы присутствуют повсеместно, поэтому деацелирование не зависит от дозы. Метаболиты ацетилсалициловой кислоты выводятся с мочой. Максимальная концентрация аспирина в кровотоке определяется через 1 час после перорального приема. У кишечнорастворимых форм аспирина (Аспирин кардио, Тромбо АСС) время достижения максимальной концентрации увеличивается в среднем на 2 часа.

Показания к применению аспирина:

- острые коронарные синдромы (нестабильная стенокардия, ИМ без элевации сегмента ST и зубца Q, ИМ с элевацией сегмента ST и зубцом Q);
- стабильная стенокардия;
- асимптоматическая ("тихая") ишемия миокарда;

- проведение коронарной ангиопластики;
- проведение аортокоронарного шунтирования;
- дополнительно к варфарину больным с искусственными клапанами;
- устойчивая или пароксизмальная фибрилляция предсердий, где противопоказано или невозможно применение пероральных антикоагулянтов;
- ишемические инсульты и преходящие нарушения мозгового кровообращения;
- заболевания периферических артерий.

Аспирин достаточно принимать один раз в день. Эффективность аспирина в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний показана в широком диапазоне доз: от 30-50 мг до 1000-1500 мг. Доза аспирина необходимая для достижения его антитромбоцитарного действия (0.5-1 мг/кг/сутки), в 10 раз меньше, чем для обезболивающего и жаропонижающего эффекта (5-10 мг/кг/сутки), и в 100 раз меньше, чем для противовоспалительного действия (30-80-100 мг/кг/сутки).

Характеристики аспирина, лимитирующие его антитромбоцитарную эффективность и/или использование:

- неспособность ингибировать адгезию тромбоцитов;
- неспособность подавлять агрегирующую способность тромбоцитов, вызываемую рядом индукторов: АДФ, тромбином, коллагеном, адреналином;
- существенные индивидуальные различия в эффективности;
- побочные эффекты, в том числе и жизнеопасные желудочно-кишечные кровотечения.

Наличие большого количества осложнений и/или условий, резко лимитирующих прием аспирина больными вынудило химиков-фармацевтов синтезировать новые антитромбоцитарные препараты. Наиболее популярными являются тиенопиридиновые производные: тиклопидин и клопидогрель.

**Тиклопидин (тиклид)** является мощным ингибитором функции тромбоцитов, действующим только в организме, в экспериментах *in vitro* он практически неактивен, что указывает на его метаболические превращения в самом организме. Тиклопидин ингибирует АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, причем

в отличие от аспирина не только реакцию освобождения, вызванную АДФ, но первую и вторую волну агрегации тромбоцитов. Тиклопидин ингибирует агрегацию тромбоцитов, индуцированную арахидоновой кислотой, коллагеном, фактором активации тромбоцитов, адреналином, тромбином и серотонином. Ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов является дозозависимым.

Рекомендованная суточная доза составляет 500 мг, при этом обычно достигается ингибирование величины максимальной агрегации тромбоцитов на 50%, а время кровотечения удлинняется более чем в 2-3 раза от исходного. Переносимость препарата со стороны желудочно-кишечного тракта лучше, если суточная доза разбивается на два приема. Нет параллелизма между концентрацией препарата в плазме и его антиагрегационным эффектом. Тиклопидин не оказывает влияние на срок жизни тромбоцитов у здоровых, но способен нормализовать укороченный период жизни тромбоцитов у больных после инфаркта миокарда и с периферическим атеросклерозом. На фоне терапии тиклидом снижаются исходно повышенные маркеры активности тромбоцитов: 4-тромбоцитарный фактор и тромбоглобулин. Максимальный эффект на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов отмечается на 8-11 день терапии, на время кровотечения на 5-6 день лечения.

Тиклид, также как и аспирин, необратимо ингибирует функцию тромбоцитов, однако, в отличие от последнего, тиклопидин не действует на циклооксигеназу. Тиклопидин не действует на тромбосансинтазу. В отличие от дипиридамола, тиклопидин не ингибирует ц-АМФ, фосфодиэстеразу, не повышает уровень аденозина. Механизм его действия связан с блокадой АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов и активации П<sub>2</sub>/Уа рецепторов тромбоцитов. Молекулярный механизм действия тиклопидина неизвестен, полагают, что он действует на конечный общий путь активации тромбоцитов, а именно на АДФ-индуцированные конформационные изменения в мембране тромбоцитов, приводящие к активации П<sub>2</sub>/Уа рецепторов

тромбоцитов и экспонированию мест для связывания с фибриногеном.

*Клопидогрель (плавикс)*, также как и тиклопидин, является производным тиенопиридина и был создан в связи с поиском молекулы, которая при наличии выраженной антитромбоцитарной активности, присущей тиклопидину, не обладала бы обнаруженными у него побочными действиями в виде диареи (20,7%), сыпи (11,6%) и лейкопении (2,4%).

Клопидогрель по основным эффектам сходен с тиклопидином. Клопидогрель является мощным неконкурентным ингибитором АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. Он тормозит агрегацию тромбоцитов путем угнетения присоединения АДФ к рецептору P2Y<sub>12</sub> тромбоцитарной мембраны, что приводит к снижению активности аденилатциклазы. Механизм действия клопидогреля описан в ряде работ. Угнетение это является необратимым, и тромбоциты, подвергшиеся действию препарата, остаются недееспособными в течение всего оставшегося периода их существования (в среднем 7-10 дней). Ингибирование тромбоцитов является специфическим и не оказывает существенного влияния на ЦОГ и метаболизм арахидоновой кислоты. Функция новых тромбоцитов, образовавшихся после окончания приема клопидогреля, не страдает.

Недавние исследования по изучению влияния тиклопидина и клопидогреля на активность аденилатциклазы тромбоцитов показали, что обе субстанции селективно нейтрализуют ингибирующее действие АДФ на активацию аденилатциклазы, вызванную простагландином E<sub>2</sub> у крыс, кроликов и человека. Однако клопидогрель не влияет на ингибирование аденилатциклазы, индуцированное норадреналином, что свидетельствует о косвенном воздействии клопидогреля на аденилатциклазный механизм, возможно, на уровне рецептора АДФ. Установлено, что клопидогрель подавляет АДФ-рецепторзависимую активацию ГТФ-связанных белков. Данный механизм, возможно, имеет значение в необратимом повреждении участков АДФ-рецептора мембраны

тромбоцита. Дальнейшие исследования на тромбоцитах человека показали, что ингибирование функции тромбоцитов клопидогрелем ассоциировалось с избирательным уменьшением количества функционирующих АДФ-рецепторов, что подавляло стимуляцию циклазной активности при добавлении АДФ. Это наблюдение дало основание предположить, что клопидогрель непосредственно взаимодействует с одной популяцией АДФ-связывающих участков мембраны тромбоцитов.

Фармакологическое действие клопидогреля осуществляется высоко лабильным его активным метаболитом, который необратимо присоединяется к АДФ-рецептору на поверхности тромбоцитарной мембраны и блокирует его. В результате при АДФ-стимуляции не происходит реакции высвобождения содержимого плотных гранул тромбоцита (АДФ, кальция и серотонина) и его альфа-гранул (фибриногена и тромбоспондина). Хотя клопидогрель и блокирует АДФ-индуцированное присоединение фибриногена к рецепторам ГП IIb/IIIa, непосредственного влияния на экспрессию этого гликопротеина он не оказывает. Клопидогрель, в отличие от АСК, не блокирует ЦОГ и, следовательно, не влияет на синтез тромбоксана  $A_2$  и простаглицлина.

Клопидогрель способен также опосредованно ингибировать агрегацию тромбоцитов на другие агонисты, что связано с блокированием тромбоцитарной активации в ответ на высвобождение АДФ, соединение с которым является необходимым для активизации ГП IIb/IIIa рецептора, являющегося местом связывания для фибриногена. Фибриноген соединяет тромбоциты друг с другом, формируя тромбоцитарный тромб. Таким образом, клопидогрель в конечном итоге опосредованно угнетает активацию ГП IIb/IIIa рецепторов, их связь с фибриногеном и дальнейшую агрегацию тромбоцитов.

Клопидогрель в дозе 75 мг/сут характеризуется быстрым началом действия, статистически значимым угнетением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, которое развивается в течение нескольких часов после первого приема препарата и

поддерживается в течение всего длительного периода лечения. Начало терапии с насыщающей дозы препарата (300 мг) значительно повышает фармакодинамическую активность, сохраняющуюся в течение первых двух дней его назначения. Совместное применение АСК (ацетилсалициловой кислоты) и клопидогреля приводит к дополнительному антитромботическому эффекту, который сопровождается минимальным удлинением времени кровотечения и незначительным повышением риска крупных геморрагии (в основном из ЖКТ и мест пункции артерий). Риск кровотечений увеличивается при повышении дозы АСК.

На сегодняшний день неизвестно о каких-либо клинически значимых взаимодействиях между клопидогрелем и другими препаратами, хотя совместное его применение с варфарином, гепарином, тромболитиками и НПВП должно проводиться с осторожностью. Антитромботическое действие клопидогреля значительно возрастает при совместном применении с АСК. Наблюдаемый эффект четко свидетельствует, что комбинированное угнетение ЦОГ (синтеза тромбоксана) и АДФ-рецепторов может оказывать мощное профилактическое действие, направленное против агрегации тромбоцитов и тромбообразования у человека.

После перорального приема клопидогрель быстро всасывается и достаточно полно метаболизируется уже при первом прохождении через печень. В связи с полнотой метаболизма высокие концентрации клопидогреля в крови не достигаются, а его активный метаболит в плазме вообще не выявляется, поэтому фармакокинетический профиль клопидогреля описан преимущественно для его основного циркулирующего метаболита SR26334 (неактивного производного карбоновой кислоты).

При использовании дозы свыше 50 мг значимое ингибирование АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов отмечается со второго дня лечения и достигает устойчивого 50-60% ингибирования к 4-7 дню лечения. После назначения клопидогреля в суточной дозе 75 мг время кровотечения удлинняется в два раза к 7 дню лечения.

При назначении клопидогреля в дозе 75 мг один раз в сутки статистически значимое угнетение АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов на 24% наблюдалось уже через два часа после приема первой дозы. Учитывая столь раннее угнетение агрегации, можно утверждать, что терапевтический эффект клопидогреля развивается с первого дня лечения. Степень торможения агрегации при лечении клопидогрелем продолжает увеличиваться до стабилизации на уровне 40-60%, наступающей после 3-7 дней приема препарата. Удлинение времени кровотечения также достигает стабильных показателей после семи дней лечения.

Эффективность и безопасность клопидогреля исследовались в четырех крупных, удачно спланированных и четко контролируемых клинических исследованиях (CAPRIE, CLASSICS, CURE и PCI-CURE, CREDO), включивших более 34 000 пациентов. Исследование CAPRIE показало достоверно большую эффективность клопидогреля в сравнении с АСК при проведении длительной профилактики ишемических сосудистых осложнений у больных с атеротромбозом (недавно развившимся ИИ, свежим ИМ), при этом наблюдалось снижение на 8,7% относительного риска развития первичной конечной точки в виде ИМ, ИИ или сосудистой смерти.

В исследовании CURE было четко продемонстрировано усиление длительной (до 1 года) эффективности снижения частоты крупных ишемических осложнений у больных с ОКС без элевации сегмента ST при назначении клопидогреля на фоне стандартного лечения (включающего АСК), снижение относительного риска первичной комбинированной конечной точки (ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти) достигало при этом 20% по сравнению со стандартной терапией.

В целом, эффективность клопидогреля была подтверждена у широкого спектра пациентов, оставаясь неизменной в различных подгруппах больных и при профилактике различных сосудистых осложнений.

Клопидогрель хорошо переносится и имеет вполне приемлемый профиль безопасности.

По частоте побочных эффектов клопидогрель, по данным исследования CAPRIE, выгодно отличается от тиклопидина: частота диареи (4,46%), сыпи (6,02%), нейтропении (0,1%), тем не менее частота первых двух побочных эффектов в группе клопидогреля была в 2 раза выше, чем в группе аспирина.

**Новый класс антиагрегантов - ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов.** Конечный этап агрегации тромбоцитов в виде формирования мостиков между адгезивными белками (фибриноген, фактор Виллебранда) и активированными рецепторами IIb/IIIa тромбоцитов одинаков при всех возможных стимуляциях тромбоцитов, поэтому блокирование функции IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов представляется весьма заманчивым направлением антитромбоцитарной терапии. Блокирование IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов можно осуществить с помощью специфических антител или с помощью пептидов, содержащих известную последовательность аминокислот, способную "узнать" молекулу интегрина, связаться с ней и тем самым ингибировать агрегацию тромбоцитов.

Известны природные ингибиторы IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов - это Триграмин, выделенный из яда змеи *Trimeresurus gramineus*, а также другие пептиды, выделенные из ядов различных змей, получившие название дезинтегринов. Эти вещества не могут использоваться в качестве препаратов из-за высоких антигенных свойств, однако их структура была использована в качестве основы при создании синтетических пептидов - блокаторов гликопротеинов IIb/IIIa рецепторов.

Оказалось, что синтетические линейные пептиды малоактивны и нестабильны в плазме. У наиболее изученного препарата Интегрилина, созданного на фирме Cor Therapeutics, ключевой последовательностью аминокислот является Лиз-Гли-Асп. Не исключено, что именно эта модификация сделала этот пептид более специфичным ингибитором гликопротеинов IIb/IIIa рецепторов тромбоцитов. Непептидные ингибиторы IIb/IIIa рецепторов



тромбоцитов не имеют аминокислот в составе пептидов, что повышает время их циркуляции в плазме. Из непептидных ингибиторов Пб/Ша рецепторов известны: ламифибан (Ro 44-9883), созданный на фирме Hoffmann-La Roche, и тирофибан (МК-383) - на фирме Merck.

**Таблица 4**

**Дозы и режим приема основных антиагрегантных препаратов**

<b>Название</b>	<b>Дозы</b>
<b>Ацетилсалициловая кислота</b> (Аспирин, Аспирин-кардио, Анопирин)	Первая доза 162-325 мг, затем 75-160 мг/сут
<b>Клопидогрель</b> (Плавикс)	75 мг/сут. Нагрузочная доза 300-600 мг/сут
<b>Тиклопидин</b> (Тиклид)	250 мг 2 р/сут. Начальная доза – 500мг
<b>Дипиридамол</b> (Курантил, Персантил)	200-400 мг/сут, для больных пожилого возраста – 75 мг/сут
<b>Внутривенные препараты</b>	
<b>Эптифибатид</b> (Интегрилин)	180 мг/кг болюсно, затем инфузия 2 мкг на кг/мин (максимум 10 мкг/кг/мин) на протяжении 72-96 ч
<b>Тирофибан</b> (Агратат) (блокатор GP - Пб/Ша рецепторов)	0,4 мкг/кг за 30 мин, затем инфузия 0,1 мкг на кг/мин (макс. 1 мкг/кг/мин) на протяжении 48-96 ч

## VI. ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ГРУППЫ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ ТРОМБОЗОВ

В заключение необходимо еще раз подчеркнуть, что тромбозы в клинической практике встречаются часто и могут представлять непосредственную угрозу для жизни больного.

Улучшить результаты лечения можно с помощью адекватного применения современных антитромботических средств, в частности рационального использования нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов. Для оказания экстренной помощи при тромбозах и тромбоэмболиях в большинстве случаев используют нефракционированный гепарин.

При лечении больных с острым коронарным синдромом (нестабильной стенокардией и инфарктом миокарда без зубца Q на ЭКГ) или ТГВ эффективно и безопасно использование низкомолекулярных гепаринов.

Для профилактики развития ТГВ и ТЭЛА у больных с высоким риском их возникновения эффективно и безопасно использование низкомолекулярных гепаринов.

Безусловно, указанные выше лекарственные средства, как бы эффективны и безопасны они ни были, должны назначаться строго по показаниям, сугубо индивидуально и с обеспечением необходимого врачебного контроля.

Для оптимального использования конкретных лекарственных средств следует внимательно ознакомиться с предложенным практическим руководством.

При проведении ИТ тромбозов в медицине критических состояний нужно помнить о некоторых закономерностях в образовании тромбов, их локализации и качественного состава:

1. С учетом гемодинамических и других факторов (см. 1 главу) вероятность тромбообразования в венах выше, чем в артериях.

2. В сосудах мелкого калибра (до 100 мкм) - образуется тромбоцитарная пробка, следовательно необходимо применять дезагреганты и антикоагулянты.

3. В сосудах более 100 мкм - фибриновый сгусток, следовательно, необходимо применять фибринолитические средства и дезагреганты.

4. В предупреждении артериального тромбоза ведущее значение имеет применение антитромбоцитарных средств (антиагрегантов - АСК + Плавикс), вспомогательное - использование антикоагулянтов (НМГ, варфарина).

5. Для образования тромбов в полостях сердца основное значение имеет активация плазменных факторов свертывания крови. Поэтому в предупреждении тромбообразования ведущую роль играет применение антикоагулянтов. Для предупреждения тромбоза левого желудочка при инфаркте миокарда и аневризме сердца традиционно используют гепарин и антитромбоцитарные препараты (АСК + плавикс).

6. При мерцании предсердий, митральном стенозе, дилатационной кардиомиопатии, у больных с протезами клапанов сердца, особенно при наличии нескольких факторов риска развития тромбоэмболии, показано постоянное лечение непрямыми антикоагулянтами (варфарин)

7. В венах при низком давлении и медленном токе крови ведущее значение для тромбообразования имеет активация плазменных факторов свертывания крови. Венозные тромбы содержат много фибрина и эритроцитов, но мало тромбоцитов. Поэтому в предупреждении тромбообразования ведущее значение имеет применение антикоагулянтов (эноксапарин, гепарин).

**Таблица 5**

**Выбор средства и метода терапии/профилактики  
тромбоэмболических и тромботических осложнений в  
медицине критических состояний**

Состояние	Направления профилактики и ИТ	Лекарственные средства
1	2	3
Присутствие факторов развития тромбоза (американский образ жизни и т.д.)	1. Тромбопротекторный стиль жизни 2. Лечение основного заболевания (как правило, гипертоническая болезнь и ИБС) 3. Вазопротекторная терапия	1. Ингибиторы АПФ 2. Нитросодержащие препараты 3. В <sub>2</sub> -адреноблокаторы 4. Блокаторы кальциевых каналов 5. Сулодексид 6. Липонорм

1	2	3
Склонность к тромбозам	1. Профилактика дезагрегантами и/или 2. Непрямыми антикоагулянтами	1. Ацетилсалициловая кислота (АСК); 2. Плавикс (Клопидогрель); 3. АСК +Плавикс; 4. Варфарин
Предтромботическое состояние	1. Антикоагулянты 2. Дезагреганты	1. Эноксапарин (клексан) 2. Гепарин; 3. Плавикс
ТГВ	1. НМГ; 2.НФГ	1.Эноксапарин; 2.Гепарин
Тромбоз (тромбоэмболия) ТЭЛА	1. Тромболитические препараты 2. Прямые антикоагулянты (НФГ, НМГ) 3. Чрескожная ангиопластика или тромбэктомия	1. Гепарин 2.Альтеплаза (Актилизе) / стрептокиназа 2.Эноксапарин
Профилактика ТЭЛА	1. Дезагреганты; 2.НМГ 3.Кава-фильтры	1. АСК; 2. Плавикс; 3. Эноксапарин; 4. Гепарин 5. Плавикс
Острый трансмуральный инфаркт миокарда	1. Прямые антикоагулянты (НМГ, НФГ) 2. Фибринолитики <b>!!! терапевтическое окно 3 - 6 часов !!!</b>	1. Гепарин 2. Актилизе 3. Эноксапарин
Острый ишемический инсульт (ОИИ)	1. Фибринолитики 3. Прямые антикоагулянты по строгим показаниям <b>!!! терапевтическое окно 3 – 6 часов !!!</b>	1. Актилизе 2. Гепарин 3. Эноксапарин
Перенесенный ОИИ, ТИА	1. Дезагреганты 2. Непрямые антикоагулянты	1. Аспирин + дипиридамол 2. Плавикс 3 Варфарин
Первичная профилактика ОИИ	1. Дезагреганты 2. Непрямые антикоагулянты	1. АСК 2. Варфарин
Перенесенный тромбоз / ишемия	1. Дезагреганты 2. Непрямые антикоагулянты	1. Эноксапарин 2. АСК+Плавикс 3. Дипиридамол 4. Варфарин

1	2	3
Рецидивирующие ТЭЛА	Оральные (непрямые) антикоагулянты	Варфарин
Операции на сердце, клапанах и сосудах	1. Оральные (непрямые) антикоагулянты 2. Дезагреганты	1. Варфарин 2. АСК 3. Плавикс
Мерцательная аритмия	Непрямые антикоагулянты	Варфарин
Первичные тромбофилии	1. НМГ; 2. Оральные антикоагулянты	1. Эноксапарин 2. Варфарин
Предоперационная профилактика ТЭЛА	1. НМГ 2. НФГ 3. Бинтование конечностей	1. Эноксапарин 2. Гепарин
Послеоперационная профилактика тромбоза у групп риска	1. НМГ 2. Непрямые антикоагулянты	1. Эноксапарин 2. Варфарин
Большие ортопедические операции	1. Непрямые антикоагулянты; 2. НМГ	1. Варфарин 2. Эноксапарин
Острые повреждения спинного мозга	НМГ	Эноксапарин
Вторичные тромбофилии	В зависимости от вида метаболических расстройств 1. Дезагреганты 2. Прямые антикоагулянты	1. АСК 2. Плавикс 3. Эноксапарин
Первичные тромбофилии (или вторичные) с диагностированным дефицитом факторов свертывания, ДВС-синдром	1. Концентраты очищенных препаратов 2. Заместительная терапия	1. Свежезамороженная плазма 2. Концентрат АТ III 3. Концентрат протеина С
Первичные тромбофилии	1. Стимуляция фибринолиза 2. Прямые антикоагулянты	1. Пентоксифиллин, никотиновая кислота 2. Эноксапарин

В заключение хотелось еще раз обратить внимание практических врачей на нецелесообразность или даже опасность неправильного перехода от одного типа антитромботических препаратов к другому. Необходимо помнить о том, что большинство препаратов для борьбы с тромбозами (таких как непрямые антикоагулянты (варфарин, фенилин) и дезагреганты (ацетилсалициловая кислота, плавикс, тиклид)) начинают действовать, в среднем, через 2-3 суток от начала терапии. Поэтому, при проведении терапии, например, прямыми коагулянтами (НМГ, НФГ) с переходом на непрямые антикоагулянты или дезагреганты ее необходимо продолжать в течение минимум 3-5 дней от начала приема соответствующего препарата.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Артеріальні та венозні тромбози. Профілактика та лікування (проект) / Український Національний консенсус.- 2004.- 36с.
- Баркаган З.С., Светухин А.М. Гепариноиды, их виды и клиническое применение // Материалы сборника. - Сулодексид (механизмы действия и опыт клинического применения). - 2000. - С. 42-57.
- Дзись Є., Томашевська О. Основи гемостазіології, частина 3 (тромбози та тромбоемболії)/Методичні рекомендації.- Львів, 2003. - 47с.
- Дзяк Г.В., Клігуненко О.М., Снігар В.І., Єхалов В.В. Фракціоновані та нефракціоновані гепарини в інтенсивній терапії (за редакцією академіка Дзяка Г.В.). - Київ: Здоров'я, 2004. - 192 с.
- Дядык А.И. Современные подходы к проведению антитромботической терапии при ИБС / Методические рекомендации. - Донецк, 2000. - 64 с.
- Кінах М.В., Михайлович В.В. Антикоагулянтна терапія і її лабораторний контроль / Методичні рекомендації. - Львів, 2000. - 35 с.
- Панченко Е.П., Добровольский А.Б Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. - М.: Изд-во "Спорт и культура", 1999. - 464 с.
- Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия / Дисфункция эндотелия. Причина, механизмы, фармакологическая коррекция (под.ред. Н.Н.Петрищева). - Спб.: Изд-во СПб ГМУ, 2003. - 184 с.
- Плавикс (клопидогрель) / Научная монография. - Sanofi, 2003. - 57 с.
- Руксин В.В. Гепарины в клинической практике.- СПб.: СПб МАПО, 2000.- 27 с.
- Саєнко В.Ф., Кости́лев М.В., Сморжевський В.Й., Поляченко Ю.В. Профілактика венозних тромбозів та емболій (посібник для лікарів).- К.: Макком, 2001. - 120 с.

12. Сенчук А.Я., Венцовский Б.М. Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии: Монография. - К.:Макком, 2003. - 360 с.
13. Ройт А, Бростофф Дж., Мейл Д. Иммунология. Пер. с англ. - М.: Мир, 2000. - С.83-93.
14. Тарабрин О.А. Диагностика и коррекция состояния тромбоопасности у больных с аденомой простаты на этапах хирургического лечения. - Одесса, ОЦНТЭИ, 1998. - 166 с.
15. Тарабрин О.А., Симовских А.В., Воротняк П.М., Кирпичникова Е.П. // Современные аспекты анестезиологического обеспечения и профилактика тромбогеморрагических осложнений у больных при эндопротезировании тазобедренного сустава / Методические рекомендации. - Одесса, 2004.- 31 с.
16. Усенко Л.В., Срибнюк С.В., Слива В.И., Панченко Г.В. Низкомолекулярные гепарины в анестезиологии и интенсивной терапии. / Методические рекомендации. - Днепропетровск, 2001. - 41 с.
17. Черний В.И., Кабанько Т.П., Кузнецова И.В. Нарушения в системе гемостаза при критических состояниях. - К.: Здоров'я, 2000.- 208 с.
18. Bone R., Grodzin Ch., Balk R. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process // Chest, 1997. - vol. 112. - N1. - p. 235-243.





**КЛЕКСАН®**  
эноксапарин

**Надежная защита  
от тромбозэмболических  
осложнений**

**Когда угрожает тромбоз –  
нельзя терять ни минуты!**

Регистрационное свидетельство № П. 10.01/03856 от 30.10.01  
Представительство "Авентис Интерконтинентал" в Украине и Молдове  
г. Киев, ул. Пимоненко, 13, оф. 7С/51, тел.: (044) 490 6838, факс: (044) 490 6839

  
Group  
**sanofi aventis**

Because health matters