

УДК 616.631.5-001

СТАРИКОВ А.В., МАЗНИЧЕНКО В.А.

ГУ «Институт гематологии и трансфузиологии НАМН Украины», г. Киев

ВАРИАНТЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (обзор литературы)

Резюме. Представлены данные об опыте применения Пентосана полисульфата SP 54 у больных с выраженной гиперкоагуляцией и депрессией системы фибринолиза. Использование стандартных методов мониторинга системы гемостаза позволяет обеспечить контроль и оценку эффективности Пентосана полисульфата SP 54 при длительной профилактике тромбоэмболических осложнений (ТЭО).

Ключевые слова: гиперкоагуляция, тромботические осложнения, Пентосан полисульфат SP 54, длительная профилактика ТЭО, АТ III.

Проблема тромбозов является чрезвычайно актуальной в хирургии. Тромботические нарушения проявляются в образовании фибрин-тромбоцитарных сгустков на различных уровнях микроциркуляции, что приводит к развитию ишемии органов и тканей, а также к полиорганным нарушениям. Клинически это может проявляться в виде ТЭЛА, тромбоза глубоких вен, инфаркта миокарда, ОНМК, пневмонии, почечной недостаточности. Наиболее часто образование тромбов наблюдается на уровне капилляров, что приводит к развитию микроциркуляторных нарушений и транскапиллярного обмена за счет отложения фибрина на стенках мелких сосудов. Это встречается после проведения обширных оперативных вмешательств и при критическом состоянии больного. Именно тромбозы микроциркуляторного русла различных органов могут привести к развитию ДВС-синдрома. Использование различных лабораторных данных дает возможность разобраться в процессах, которые происходят в фибринолитической системе крови при различных патологических состояниях, и определить показания для применения разных типов антикоагулянтов.

Сегодня в арсенале у врачей имеется широкий выбор препаратов, позволяющих эффективно лечить больного как при уже развившихся тромботических осложнениях, так и при их высоком риске. Каждое антитромботическое средство имеет свои показания к назначению и доказательную базу его эффективности. О возможностях новых препаратов для профилактики ТЭО врачам известно недостаточно. Мы имеем опыт использования, а также сравнения нефракцио-

нированных гепаринов (НФГ) и низкомолекулярных антикоагулянтов (НМГ) в течение последних десятилетий. Большинство из них имеют различные свойства. Дискуссия по поводу их эффективности при тромбоэмболических осложнениях у больных с различной патологией продолжается. Одной из особенностей всех прямых антикоагулянтов является зависимость антикоагулянтной активности от уровня АТ III в плазме крови. Этим обусловлено ограничение длительности применения прямых антикоагулянтов в течение 10–14 дней. Недостаточный уровень АТ III также является одним из факторов неэффективности гепаринов при профилактике ТЭО. АТ III — основной физиологический антикоагулянт, который синтезируется мегакариоцитами, в печени — гепатоцитами и в эндотелии сосудов. Он является основным кофактором гепарина, под действием которого трансформируется в антикоагулянт немедленного действия. У здоровых людей его уровень в крови составляет 0,3–0,42 г/л, или 80–140 % [1–3].

Существуют довольно многочисленные литературные данные о сравнительных исследованиях эффективности гепарина, низкомолекулярных гепаринов, таких как эноксапарин, надропарин, далтепарин, бемипарин и др., в профилактике и лечении тромбоэмболических осложнений у больных с хирургической патологией. Однако в отечественной литературе в последние годы появилась информация об использовании в клинической практике одного из новых препаратов — Пентосана полисульфата SP 54 (ППС). Это единственный из низкомолекулярных прямых антикоагулянтов, представленных в инъекционной и та-

Пентосан Полисульфат

блетированной формах на фармацевтическом рынке Украины.

Пентосан полисульфат SP 54 — это сульфатированный полусинтетический низкомолекулярный полисахарид со средней молекулярной массой 6 кДа. Препарат производится компанией Bene Arzneimittel GmbH (Германия). ППС относится к антитромботическим средствам, его активным веществом является пентозан полисульфата натриевая соль. Препарат препятствует развитию тромбозов и растворяет образовавшиеся тромбы. Пентосан полисульфат SP 54 способствует улучшению перфузии. Его активное вещество высвобождает липопроотеинлипазу, снижая тем самым уровни общих липидов, триглицеридов и холестерина в крови.

Точки приложения в свертывающей системе [1]:

- подавляет активность фибрина;
- подавляет активацию фактора VIII, предупреждая тем самым образование фактора VIIIa, который становится неспособным стать частью комплекса активации фактора X;
- снижает активность фактора V более чем на 50 %;
- селективно и независимо ингибирует фактор свертывания Стюарта — Прауэра (Ха) и протромбина (IIa) в эндогенном каскаде свертывания;
- повышает концентрацию тромбоцитарного фактора 4 в плазме крови;
- удлиняет АЧТВ.

Пентосан полисульфат SP 54 напрямую оказывает антикоагулянтный эффект независимо от АТ III и индуцирует фибринолиз. Это позволяет проводить терапию и профилактику при дефиците АТ III, когда применение НФГ и НМГ не всегда эффективно. Пентосан полисульфат, как и НМГ, ингибирует коллаген-индуцированную агрегацию тромбоцитов, однако в меньшей степени, чем НФГ, что может быть одной из причин уменьшения кровоточивости после применения этого препарата [3].

Препарат также угнетает агрегацию эритроцитов, что уменьшает вязкость крови в терминальных отделах сосудов и способствует стимуляции микроциркуляции. Ампулированная и таблетированная формы выпуска ППС позволяют проводить профилактику ТЭО длительно по принципу ступенчатой терапии.

Клинико-биохимические исследования воздействия ППС, гепарина и эноксапарина на активность АТ III [4] показали, что при использовании НМГ и НФГ происходит снижение уровня АТ III. При применении ППС более 10 дней активность АТ III увеличивалась. Полученные данные говорят о том, что ППС не истощает активность АТ III. Снижение тромбофилии и нормализация уровня АТ III на фоне использования препарата приводят к уменьшению потребления и вос-

становления синтеза АТ III. Это позволяет применять препарат для профилактики ТЭО в ампулированной и таблетированной формах выпуска длительный промежуток времени.

Опыт длительной монопрофилактики ТЭО был получен проф. П.И. Никульниковым на базе Института хирургии и трансплантологии им. А.А. Шалимова НАМН при проведении реконструктивных операций на сосудах. Длительность наблюдения составила 196 дней. Схема профилактики предусматривала назначение инъекционной формы ППС в условиях стационара и переход с 7-х суток приема на таблетированную форму по принципу ступенчатой профилактики ТЭО. Через 2 месяца от начала назначения Пентосана полисульфата SP 54 и до самого окончания терапии препаратом (196 дней) проводился перевод пациентов на 50 мг (2 табл.) ППС (профилактическая доза препарата). Полученные данные убедительно свидетельствуют о значимом гипокоагуляционном и гипохолестеринемическом эффекте препарата Пентосан полисульфат SP 54, а также о целесообразности его применения у пациентов после выполнения шунтирующих реконструктивных операций по поводу окклюзионно-стенотического атеросклеротического поражения магистральных артерий бедренно-подколенного сегмента.

Авторами было показано, что назначение данного препарата в ампулированной и таблетированной формах позволяет проводить эффективную антикоагулянтную терапию в послеоперационном периоде длительный период времени. Также в группах сравнения при назначении НМГ с дальнейшим переводом на таблетированную форму ППС эффективность профилактики ТЭО была сопоставима с группой монопрофилактики Пентосаном полисульфатом SP 54. При применении препарата в инъекционной форме отмечен более выраженный антикоагулянтный, антитромбоцитарный эффект. Это позволяет рекомендовать ППС после операции с последующим переходом на таблетированную форму. Благодаря нормализации липидного обмена препарат замедляет прогрессирование атеросклеротического поражения артерий. Он снижает адгезию и агрегацию эритроцитов и улучшает реологические свойства крови, что дает возможность лечить сосудистые осложнения сахарного диабета [5].

Kollar и соавт. сравнивали эквивалентность терапевтической эффективности, а также безопасности Пентосана полисульфата SP 54 и НМГ в профилактике тромбоза глубоких вен голени после операций на органах брюшной полости. Больные разных групп сравнения получали ППС и НМГ. Все пациенты после операции носили эластические чулки. В послеоперационном периоде проводили фибриногеновый тест для своевременного выявления тромбоза глубоких

Пентосан Полисульфат

вен. Случаев эмболии легочной артерии не наблюдалось. Заметной разницы между количеством случаев тромбоза в контрольных группах не отмечалось. Эти результаты показали, что своевременное применение Пентосана полисульфата для профилактики тромбоза глубоких вен при абдоминальных операциях не уступает по эффективности НМГ. Переносимость препаратов была хорошей во всех группах больных. Количество случаев послеоперационных кровотечений и гематом было незначительным [6].

Учитывая значительное количество больных, резистентных к аспирину и непрямым антикоагулянтам, можно считать оправданным проведение длительной профилактики ТЭО Пентосаном полисульфатом SP 54 у лиц, перенесших инсульт или инфаркт миокарда. Об этом свидетельствуют опубликованные сравнительные данные о применении НМГ или гепариноидов с нефракционированным гепарином у лиц с ишемическим инсультом и венозным тромбозом. Авторы пришли к заключению, что НМГ и гепариноиды снижают частоту глубоких венозных тромбозов по сравнению со стандартным НФГ [1, 8].

Критерием включения в терапию ППС у лиц с хирургической патологией является обеспечение надежного гипокоагуляционного эффекта, что может значительно снизить риск возникновения тромботических осложнений у прооперированных пациентов. Последующее назначение препарата в таблетированной форме позволит продолжить антикоагулянтную терапию после отмены препаратов гепарина в послеоперационном периоде [5–8].

При высокой степени риска тромбоэмболических осложнений препарат вводят по 100 мг (1 мл) внутримышечно через каждые 12 часов. Однако при развитии острой эмболии и остром нарушении кровообращения возможно введение 100 мг Пентосана полисульфата SP 54 через каждые 8 часов в течение 1-го дня госпитализации в стационар. При благоприятных обстоятельствах — уменьшении риска тромботических и тромбоэмболических осложнений, а также улучшении клинической симптоматики — суточная доза препарата может быть снижена или возможен переход на таблетированную форму препарата [8].

Проведенное сравнение ППС и НФГ при профилактике ТЭО после плановых и urgentных абдоминальных операций показало, что применение Пентосана полисульфата SP 54 у больных с риском тромбоэмболических осложнений в суточной дозе 100 мг с дальнейшим переходом на энтеральный путь приема приводит к достоверному увеличению АЧТВ (в 1,5 раза). Это сопоставимо с подкожным введением гепарина в дозе 5000 ЕД трижды в сутки и не вызывает значительных геморрагий, а также тромбоцитопении [7]. Полученные данные демонстриру-

ют влияние таблетированной формы ППС на коагуляционные механизмы свертывающей системы крови и возможность длительной эффективной монопрофилактики Пентосаном полисульфатом SP 54 по принципу ступенчатой терапии.

Наиболее часто применяемыми антитромботическими препаратами в клинической практике остаются непрямыми антикоагулянтами, обладающие активностью по отношению к витамину К. Большое значение при приеме варфарина имеют подбор индивидуальной дозы препарата и лабораторный контроль, свидетельствующий о безопасности и эффективности проводимого лечения. Это является необходимым условием для обеспечения безопасности проводимого лечения, и в частности снижения риска геморрагических осложнений. При применении Пентосана полисульфата SP 54, в отличие от других антикоагулянтов, возможно использование более простого и доступного лабораторного метода контроля уровня тромбоцитов.

Как следует из приведенных данных, Пентосан полисульфат SP 54 эффективен как для применения в условиях стационара, так и для длительного амбулаторного перорального использования. Его можно с успехом применять для профилактики глубоких венозных тромбозов, которые являются главной причиной тромбоэмболии легочной артерии, у пациентов с хирургической патологией, длительно находящихся в стационаре и вынужденных соблюдать постельный режим, используя принцип ступенчатой терапии. Как уже было указано, применение таблетированной формы Пентосана полисульфата SP 54 является одним из вариантов профилактики ТЭО, а также возможной альтернативой непрямым антикоагулянтам и аспирину [9, 10]. Наличие нескольких форм выпуска ППС предоставляет возможность начинать лечение в условиях стационара с парентерального введения препарата с последующим переходом на пероральный прием в амбулаторных условиях.

Таким образом, Пентосан полисульфат SP 54 является препаратом с доказанной эффективностью действия как в лечении, так и при длительной профилактике тромбоэмболических осложнений у пациентов с различной патологией.

Список литературы

1. Гепариноиды: нераскрытый терапевтический потенциал // Практична ангіологія. — 2011. — № 4 (43). — С. 27–38.
2. Кінах М.В., Михайлович В.В., Книш Я.М. Клінічна оцінка гемостазіограми при підготовці хворих до операції. Лабораторна діагностика тромбозів: Методичні рекомендації МОЗ України. — Львів, 2002. — 38 с.
3. Сучасні принципи діагностики та лікування гострого панкреатиту: Методичний посібник / Є.П. Коновалов. О.А. Ткаченко. — Київ, 2006. — С. 19.

Пентосан Полисульфат

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

5. Никульников П.И., Ратушнюк А.А., Гуч А.А. Профилактика тромботических осложнений реконструктивных операций, выполненных по поводу окклюзии магистральных артерий бедренно-подколенного сегмента // Клінічна хірургія. — 2008. — № 7. — С. 24-27.

6. Kollar L., Scholz M.E., Rozsos J. Новое в профилактике тромбоемболических осложнений. Сравнительная характеристика Пентосана полисульфата натрия (Na-PPS) и низкомолекулярного гепарина в профилактике тромбоза вен после операций на органах брюшной полости // Хірургія України. — 2001. — № 4. — С. 38-46.

7. Мишалов В.Г., Маркулан Л.Ю., Вилецкий В.Н. Сравнительная оценка применения нефракционированного гепари-

на и Пентосан полисульфата SP 54 в профилактике тромбоемболических осложнений после плановых и urgentных абдоминальных операций // Хірургія України. — 2006. — № 1. — С. 57-58.

8. Лысенко В.И., Дьолог Н.В. Антикоагулянтная терапия ишемического инсульта в практике неврологической реанимации // Медицина неотложных состояний. — 2007. — № 1(8). — С. 48-51.

9. Nishit B., Modi, Sherron Kelt et al. Pharmacokinetics and Warfarin When Coadministered With Pentosan polysulfate // J. Clin. Pharmacol. — 2005. — 45. — P. 919-928.

10. 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.

Получено 20.07.12 □

Старіков А.В.

ДУ «Інститут гематології та трансфузіології НАМН України», м. Київ

ВАРІАНТИ ПРОФІЛАКТИКИ Й ЛІКУВАННЯ ТРОМБОТИЧНИХ УСКОПЛЕНЬ (огляд літератури)

Резюме. Наведені дані про досвід застосування Пентосану полісульфату SP 54 (ППС) у хворих із вираженою гіперкоагуляцією та депресією системи фібринолізу. Використання стандартних методів моніторингу системи гемостазу дозволяє забезпечити контроль й оцінку ефективності Пентосану полісульфату SP 54 при тривалій профілактиці тромбоемболічних ускладнень (ТЕУ).

Ключові слова: гіперкоагуляція, тромботичні ускладнення, Пентосан полісульфат SP 54, подовжена профілактика ТЕУ, АТ III.

Starikov A.V.

State Institution «Institute of Haematology and Transfusiology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

TYPES OF PREVENTION AND TREATMENT OF THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS (Literature Review)

Summary. Data on experience of Pentosan polysulfate SP 54 use in patients with significant hypercoagulation and fibrinolytic system depression are presented. Use of standard methods of hemostasis system monitoring enables to provide the control and assessment of Pentosan polysulfate SP 54 efficacy in long-term prevention of thromboembolic states.

Key words: hypercoagulation, trombotic complications, Pentosan polysulfate SP 54, long-term prevention of thromboembolic states, AT III.

Пентосан Полисульфат