

Гемостаз і тромбоз

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

Цей розділ присвячено процесам, пов'язаним зі згортанням крові: коагуляцією, агрегацією тромбоцитів і фібринолізом. Ці процеси є підґрунтям гемостазу й тромбозу. Вони дають змогу зрозуміти природу геморагічних розладів (наприклад гемофілії) та тромботичних ускладнень, що виникають як у артеріях (наприклад, ішемічного інсульту, інфаркту міокарда), так і венах (наприклад, тромбоз глибоких вен, легенева тромбоемболія). Антикоагулянти, антиагреганти та фібринолітики надзвичайно важливі для клінічної практики у зв'язку з розповсюдженістю тромбогенних захворювань.

ВСТУП

Гемостаз є життєво важливою функцією крові, оскільки запобігає крововтраті при пошкодженні кровоносних судин. Поранення спричиняє звуження судин, яке супроводжується:

- адгезією та активацією тромбоцитів;
- утворенням фібрину.

Активация тромбоцитів приводить до утворення «гемостатичної» (кровоспинної) пробки, яка пізніше зміцнюється фібрином. Відносна важливість кожного процесу залежить від типу ушкодженої судини (артерія, вена або капіляр).

Тромбоз – це патологічне утворення «гемостатичної» пробки всередині судини за відсутності кровотечі («гемостаз у неправильному місці»). Понад століття тому Рудольф Вірхов (Rudolph Virchow) визначив три чинники, що провокують тромбоутворення, відомі як «тріада Вірхова»: пошкодження стінки судини (наприклад розрив атероматозної бляшки); порушення кровотоку (наприклад, у вуску лівого передсердя при фібриляції передсердь або у венах нижніх кінцівок при тривалому сидінні в незручній позі); аномальне згортання крові (як, наприклад, у пізні терміни вагітності або під час вживання деяких оральних контрацептивів; див. розд. 36). Посилена коагуляція буває спадковою і називається *тромбофілією*. Слід розрізняти *тромб* (утворюється *in vivo*) та *згусток* (утворюється *in vitro*). Згустки аморфні, складаються з дифузної фібринової сітки, у якій безладно заплутуються еритроцити та лейкоцити. На відміну від згустка, артеріальний і венозний тромби мають свою чітку структуру.

Артеріальний тромб (рис. 25.1) складається з так званого білого тромбу, що містить переваж-

но тромбоцити у фібриновій сітці. Його наявність пов'язують з атеросклерозом та загрозою переривання кровотоку з подальшою ішемією або загибеллю тканин (інфаркту) нижче від місця закупорки. Венозний тромб складається з «червоного тромбу» і має маленьку білу голівку та великий желеподібний червоний хвіст, схожий за складом на згусток крові. Тромб може відірватися від місця, де він прикріплювався, і циркулювати в системному кровоотоці, формуючи емболу; венозні емболи зазвичай осідають у легеневій артерії («легенева емболія»), а емболи з лівої половини серця або сонної артерії частіше потрапляють в артерії головного мозку або інших органів, спричиняючи смерть, інсульт та інші критичні стани.

Медикаментозну корекцію гемостазу (наприклад, антифібринолітиками і гемостатиками; див. с. 395) призначають при його порушеннях (наприклад, дефектні чи відсутні фактори згортання крові при гемофілії або після надмірного лікування антикоагулянтами). Також показаннями до призначення цих лікарських засобів можуть бути кровотеча після хірургічного втручання або менорагія (рясні менструації). Медикаментозне лікування та запобігання тромбозу або тромбоемболії широко застосовують через розповсюдженість та серйозність цих захворювань. Лікарські засоби впливають на гемостаз і тромбоз через три механізми:

- синтез білків згортання крові (утворення фібрину);
- агрегацію тромбоцитів;
- вплив на процеси фібринолізу.

ЗГОРТАННЯ КРОВІ

КОАГУЛЯЦІЙНИЙ КАСКАД

Коагуляція – це перетворення рідкої крові на згусток. В основі цього процесу лежить перетворення тромбіном розчинного *фібриногену* в нерозчинні волокна *фібрину* – останній етап у складному ферментному каскаді. Компоненти (їх називають «фактори») наявні у крові як неактивні попередники (зимогени) протеолітичних ферментів та кофакторів. Вони активуються протеолізом, при цьому «активні» форми позначають додаванням літери «а». Фактори XIIa, XIa, Xa, IXa і тромбін (IIa) є сериновими протеазами. Активация невеликої кількості одного фактора каталізує утворення більшої кількості наступно-

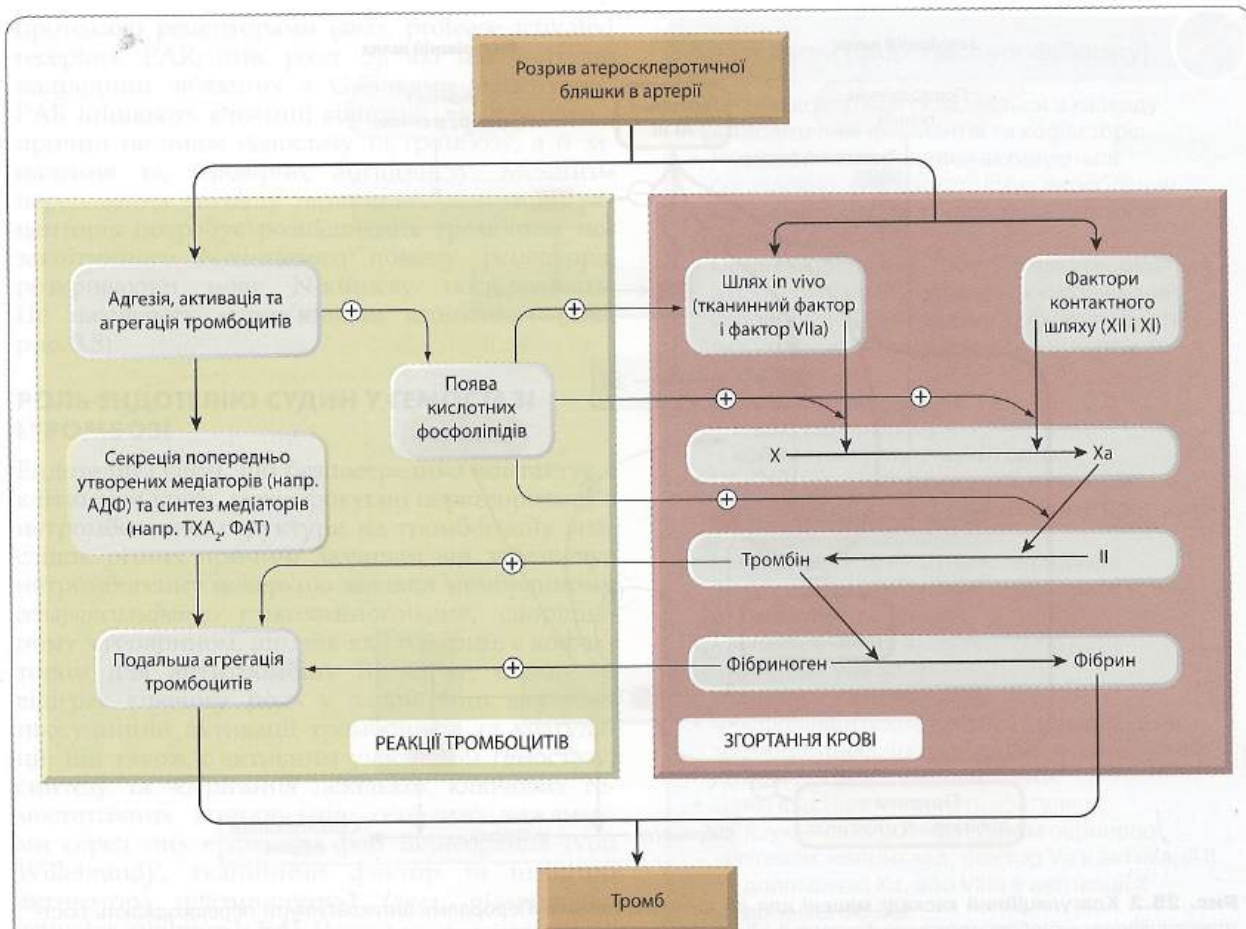


Рис. 25.1 Головні етапи утворення артеріального тромбу. Поява кислотних фосфоліпідів під час активації тромбоцитів забезпечує основу, на якій фактори IXa і VIIa взаємодіють з фактором X; фактор Xa потім взаємодіє з фактором II, що детальніше показано на рис. 25.4. Активація фактора XII також ініціює фібринолітичний шлях, показаний на рис. 25.10. (Схожа послідовність подій відбувається, коли судину пошкоджено, спричиняючи гемостаз). ФАТ – фактор активації тромбоцитів; ТХА₂ – тромбоксан А₂

го фактора, який каталізує утворення ще більшої кількості наступного і т. д.; таким чином, каскад забезпечує механізм ампліфікації¹. Це наростання ферментного каскаду контролюють інгібітори, оскільки інакше вся кров в організмі стане густою протягом кількох хвилин від початку гемостазу. Одним з найважливіших інгібіторів гемокоагуляції є *антитромбін III*, що нейтралізує всі серинові протеази в каскаді. Ендотелій судин також активно обмежує тромбоутворення (див. с. 381).

Описано два шляхи утворення фібрину: внутрішній (адже всі компоненти наявні в крові); зовнішній (оскільки деякі компоненти не містяться в крові). Внутрішній, або «контактний» шлях, активується, коли кров контактує зі штучною поверхнею, наприклад склом, але фізіологічно система функціонує як єдине ціле *in vivo* (рис. 25.2). Унаслідок пошкодження тканин

на кров починає впливати *тканинний фактор*, ініціюючи процес коагуляції та спричиняючи продукування невеликої кількості тромбіну. Це відбувається через кілька позитивних зворотних зв'язків (у відповідь на фактори Va, VIIIa та тромбоцити), які посилюють і поширюють процес, утворюючи більшу кількість тромбіну.

▼ «Тканинний фактор» – це клітинний рецептор для фактора VII, який за наявності Ca²⁺ переходить до активного центру. Це спричиняє швидку автокаталітичну активацію фактора VII до VIIa. Тканинний комплекс фактора VIIa активує фактори IX і X. Кислотні фосфоліпіди функціонують як *поверхневі каталізатори*. Вони з'являються під час активації тромбоцитів (яка впливає на кислотні фосфоліпіди, особливо фосфатидилсерин) на зовнішніх мембранах тромбоцитів, а це активує різні фактори згортання крові, тісно поєднуючи їх у функціональні комплекси. Тромбоцити також відіграють роль у виділенні факторів згортання, зокрема фактора Va та фібриногену. Коагуляцію підтримує наступне генерування фактора Xa фосфоліпідним комплексом IXa-VIIIa-Ca²⁺. Це потрібно тому, що комплекс тканинного фактора VIIa

¹ Для коагуляції 100 мл крові потрібно 0,2 мг фактора VIII, 2 мг фактора X, 15 мг протромбіну та 250 мг фібриногену.

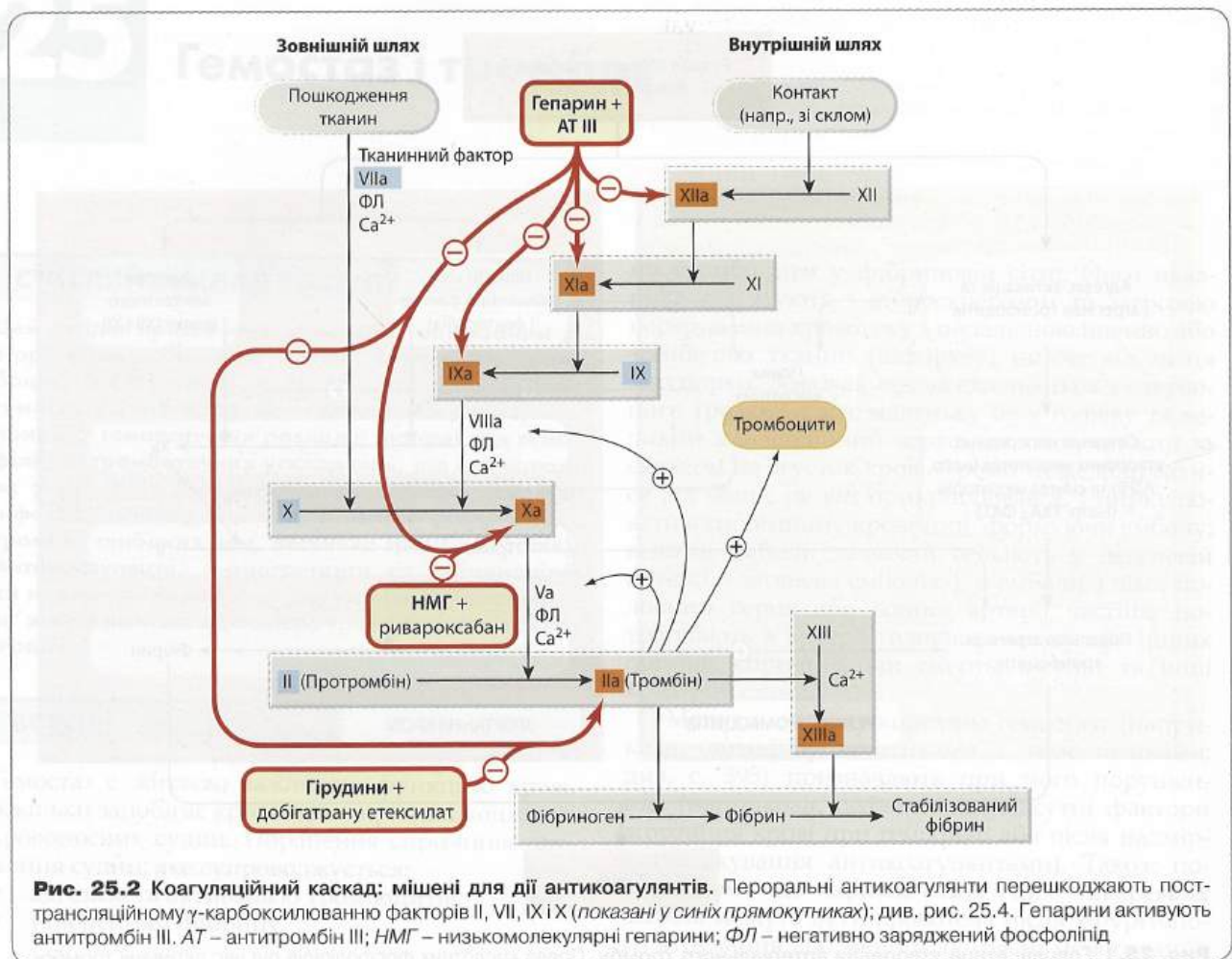


Рис. 25.2 Коагуляційний каскад: мішені для дії антикоагулянтів. Пероральні антикоагулянти перешкоджають пост-трансляційному γ-карбоксилюванню факторів II, VII, IX і X (показані у синіх прямокутниках); див. рис. 25.4. Гепарини активують антитромбін III; АТ – антитромбін III; НМГ – низькомолекулярні гепарини; ФЛ – негативно заряджений фосфоліпід

швидко інактивується в плазмі за сприяння інгібітора шляху тканинного фактора та антитромбіну III. Фактор Ха за наявності Ca²⁺, фосфоліпідів та фактора Va активує перетворення протромбіну у тромбін – головний фермент коагуляційного каскаду. Контактний (внутрішній) шлях починається, коли фактор XII (фактор Хагемана) прилипає до негативно зарядженої поверхні та зливається зі шляхом *in vivo* на стадії активації фактора X (див. рис. 25.2). Проксимальна частина цього шляху не є вирішальною для згортання крові *in vivo*². Два шляхи не є цілком окремими навіть до їх злиття, і процесу коагуляції сприяють різні позитивні зворотні зв'язки.

РОЛЬ ТРОМБІНУ

Тромбін (фактор IIa) розщеплює фібриноген з утворенням фрагментів, які полімеризуються для формування фібрину. Він також активує фактор XIII, фібринолітазу, який зміцнює зв'язки «фібрин-фібрин», чим стабілізує коагулянт. Окрім коагуляції, тромбін також спричиняє агрегацію тромбоцитів, стимулює клітинну проліферацію та модулює скорочення гладких м'язів.

Гемостаз і тромбоз

- Гемостаз є життєво важливим, оскільки запобігає крововтраті при пошкодженні кровоносних судин. Основними явищами при цьому є:
 - адгезія та активація тромбоцитів;
 - згортання крові (утворення фібрину).
- Тромбоз – це патологічний стан, що виникає внаслідок аномальної активації коагуляційних механізмів:
 - венозний тромбоз зазвичай пов'язаний із застоєм крові; венозний тромб має незначний вміст тромбоцитів і великий – фібрину;
 - артеріальний тромбоз, як правило, пов'язаний з атеросклерозом; артеріальний тромб містить багато тромбоцитів.
- Частина тромбу може відриватися, рухатися як ембола кровотоком і закупорити судину, спричиняючи ішемію та/або інфаркт.

² Пан Хагеман (пацієнт з дефіцитом фактора XII, ім'ям якого було названо цей стан) помер не від надмірної кровотечі, а від легеневої емболії: дефіцит фактора XII не спричиняє порушення згортання крові.

зів. Парадоксально, та він може як пригнічувати коагуляцію, так і сприяти їй (див. с. 381). Вплив тромбіну на тромбоцити та гладкі м'язи ініціює взаємодія зі специфічними активованими

протеазою рецепторами (англ. protease-activated receptors, PAR; див. розд. 3), які належать до надродини зв'язаних з G-білками рецепторів. PAR ініціюють клітинні відповіді, які є однією з причин не лише гемостазу та тромбозу, а й запалення та, ймовірно, ангіогенезу. Механізм передавання сигналу незвичний: активація рецепторів потребує розщеплення тромбіном позаклітинного N-кінцевого домену рецептора, розкриваючи нову N-кінцеву послідовність. Це називають «прив'язаним агоністом» (див. рис. 3.8).

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІЮ СУДИН У ГЕМОСТАЗІ І ТРОМБОЗІ

Ендотелій судин, що безпосередньо контактує з клітинами крові, може фокусно перетворитися з нетромбогенної структури на тромбогенну внаслідок різних причин. Зазвичай він забезпечує нетромбогенну поверхню завдяки мембранному *гепарансульфату*, *глікозаміноглікану*, спорідненому з гепарином, що, так як і гепарин, є кофактором для антитромбіну III. Отже, ендотелій відіграє ключову роль у запобіганні внутрішньосудинній активації тромбоцитів та коагуляції. Він також є активним учасником гемостазу, синтезу та зберігання декількох ключових гемостатичних компонентів; особливо важливими серед них є фактор фон Віллебранда (von Willebrand)³, тканинний фактор та інгібітор активатора плазміногену-1 (англ. plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1).

PAI-1 виділяється у відповідь на *ангіотензин IV*, рецептори якого наявні на ендотеліальних клітинах, забезпечуючи зв'язок між ренін-ангіотензиноювою системою (див. розд. 23) і тромбозом. Ці протромботичні фактори беруть участь в адгезії тромбоцитів, коагуляції та стабілізації згустків. Ендотелій також причетний і до обмеження процесу тромбоутворення. Він генерує простагландин (англ. prostaglandin, PG) I₂ (простаглілін; розд. 18) та оксид азоту (NO; розд. 21); перетворює АДФ, який індукуює агрегацію тромбоцитів, на аденозин, що її гальмує (розд. 17); синтезує *тканинний активатор плазміногену* (англ. tissue plasminogen activator, tPA; див. с. 392); та експресує *тромбомодулін*, рецептор для тромбіну. Після поєднання з тромбомодуліном тромбін активує антикоагулянт, білок С. Активованій білок С за допомогою свого кофактора – білка S – інактивує фактори Va і VIIa. Фізіологічно це важливо тому, що природна мутація гена, який кодує фактор V (фактор V Лейдена), що забезпечує резистент-

Коагуляція (формування фібрину)



Система коагуляції складається з каскаду протеолітичних ферментів та кофакторів.

- Неактивні попередники активуються послідовно, і кожен каталізує вироблення ще більшої кількості наступних факторів згортання.
- Останній фермент, тромбін, що утворюється з протромбіну (II), перетворює розчинний фібриноген (I) у нерозчинну фібринову сітку, яка утримує клітини крові, що утворюють згусток.
- Каскад має два шляхи:
 - *in vivo* (зовнішній);
 - контактний (внутрішній) шлях.
- Обидва шляхи спричиняють активацію фактора X до Xa, який перетворює протромбін у тромбін.
- Іони кальцію та негативно заряджені фосфоліпіди (ФЛ) потрібні для трьох етапів, а саме перетворення:
 - фактора IXa на X;
 - фактора VIIa на X;
 - фактора Xa на II.
- Фосфоліпіди постачаються активованими тромбоцитами, що прилипають (адгезують) до uszkodженої судинної стінки.
- Деякі фактори сприяють коагуляції, зв'язуючись із ФЛ і фактором серинової протеази; наприклад, фактор Va в активації II за допомогою Xa, або VIIIa в активації X за допомогою IXa.
- Коагуляція контролюється:
 - інгібіторами ферментів (наприклад антитромбіном III);
 - фібринолізом.

ність до активованого білка С, призводить до найпоширенішої форми спадкової тромбофілії.

Ендотоксин та деякі цитокіни, зокрема фактор некрозу пухлини, схиляють баланс протромботичної та антитромботичної функції ендотелію до тромбозу, спричиняючи втрату гепарану (див. вище) та підвищену експресію тканинного фактора, а також порушують продукування NO ендотелієм. Якщо інші механізми обмеження згортання також є дефектними або виснаженими, постає загроза дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції. Це серйозне ускладнення сепсису та пухлинного процесу. У таких випадках основним методом лікування є корекція фонового захворювання.

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА КОАГУЛЯЦІЙНИЙ КАСКАД

Лікарські засоби використовують для модифікації каскаду при дефектах коагуляції або при небажаній коагуляції.

³ Фактор фон Віллебранда – це глікопротеїн, дефіцит якого спостерігається при спадковому геморагічному розладі, так званій хворобі фон Віллебранда, що є найпоширенішим спадковим порушенням коагуляції. Фактор синтезують клітини ендотелію судин (наявність імунореактивного фактора фон Віллебранда є ідентифікаційною особливістю цих клітин у культурі), і він наявний у тромбоцитах.

ДЕФЕКТИ КОАГУЛЯЦІЇ

Генетично зумовлені порушення факторів згортання крові є рідкісними. Прикладами є класична гемофілія, спричинена відсутністю фактора VIII, і ще рідкісніша форма гемофілії (гемофілія В, або хвороба Крістмаса), спричинена відсутністю фактора IX (так званого фактора Крістмаса). Для запобігання або обмеження кровотеч у таких хворих фахівці проводять замісну внутрішньовенну терапію цим фактором. У деяких пацієнтів розвивається інактивація фактора (наприклад унаслідок індукції імунної толерантності, див. розд. 7), тому контроль за цим є важливою вимогою лікування. Концентрати, отримані з плазми крові, поступають чистим рекомбінантним білкам (наприклад, фактори VIII і IX; рекомбінантний фактор II перебуває на стадії розробки), отриманим за допомогою сучасних біотехнологій – ця галузь фармацевтики нині швидко розвивається. Людський рекомбінантний фактор VIIa також є ефективним для контролю кровотеч у пацієнтів із серйозними порушеннями згортання, але він може спричинити внутрішньосудинну коагуляцію.

Набуті дефекти згортання трапляються частіше, ніж спадкові. Серед причин – захворювання печінки, дефіцит вітаміну К (поширений у новонароджених) та надмірна пероральна антикоагулянтна терапія. Усе перелічене може потребувати лікування вітаміном К.

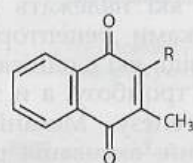
ВІТАМІН К

Вітамін К (від нім. *Koagulation*) – це жиророзчинний вітамін (рис. 25.3), що міститься в рослинах (вітамін K_1) та під дією кишкової мікробіоти перетворюється в менахінонів (вітамін K_2) (див.: Shearer & Newman, 2008). Вони є важливими для синтезу в печінці факторів згортання крові II, VII, IX та X, які є глікопротеїнами із залишками γ -карбоксиглутамінової кислоти (Gla). Взаємодія фактора Xa і протромбіну (фактор II) із Ca^{2+} та фосфоліпідом показано на рис. 25.4. γ -Карбоксилування здійснюється після синтезу ланцюга амінокислот, а фермент карбоксилаза потребує відновленої форми вітаміну К як кофактора (рис. 25.5). Зв'язування не відбувається, якщо немає γ -карбоксилування. Подібні закономірності стосуються і протеолітичної активації фактора X факторами IXa та VIIa (див. рис. 25.2).

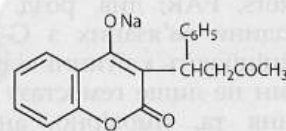
Є кілька інших залежних від вітаміну К білків Gla, зокрема білки C і S та остеокальцин у кістках.

Терапевтичні призначення та фармакокінетичні аспекти

Природний вітамін K_1 (фітоменадіон) можна призначати перорально або шляхом ін'єкції. Для засвоєння введеного перорально фітоменадіону потрібні солі жовчі. Це енерговитратний процес, який відбувається у проксимальному відділі тонкої кишки. У клінічній практиці також



Вітамін К
(природний вітамін)



Варфарин
(антагоніст вітаміну К)

Рис. 25.3 Вітамін К та варфарин. Варфарин, антагоніст вітаміну К, є пероральним антикоагулянтном. Він конкурує з вітаміном К (зауважте схожість їх структури) за фермент редуктазу (VKORC1), який активується вітаміном К і є мішенню його дії (див. рис. 25.5)

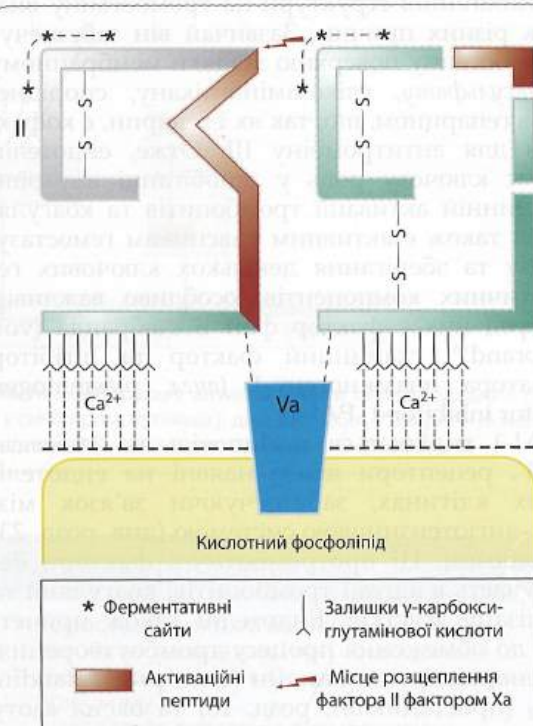
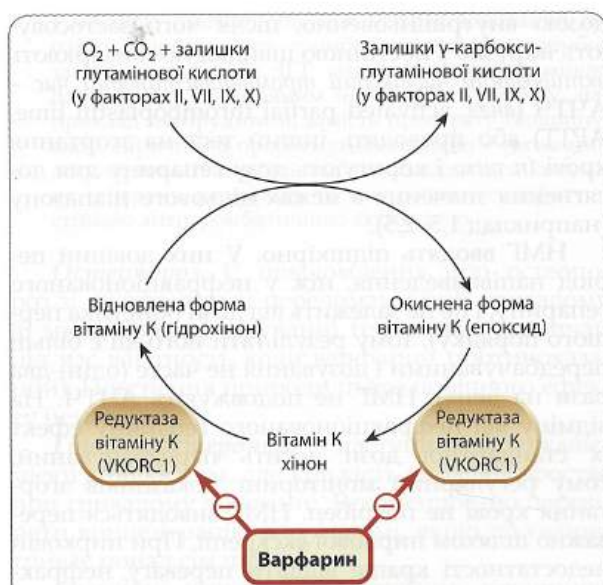


Рис. 25.4 Активація протромбіну (фактор II) фактором Xa. Комплекс фактора Va та негативно зарядженої поверхні фосфоліпід (забезпечується скупченням тромбоцитів) утворює сайт зв'язування для фактора Xa та протромбіну (II), які мають пептидні ланцюги (показано схематично), подібні між собою. Тромбоцити, таким чином, служать фокусом локалізації. Для зв'язування потрібні іони кальцію. Xa активує протромбін, утворюючи тромбін (показано сірим). (Модифіковано з: Jackson, C.M., 1978. Br. J. Haematol. 39, 1)

застосовують синтетичний препарат, **менадіон фосфат натрію**, який є водорозчинним і для засвоєння не потребує солей жовчі. Ця синтетична сполука діє довше, ніж фітоменадіон. В організмі акумулюється дуже мало вітаміну К. Він метаболізується до більш полярних речовин, які виводяться із сечею та жовчю.



Мал. 25.5 Механізм вітаміну К і варфарину. Після синтезу пептидних ланцюгів факторів згортання II, VII, IX та X відновлена форма вітаміну К (гідрокінон) діє як кофактор у перетворенні глутамінової кислоти в γ -карбоксиглутамінову. Під час цієї реакції відновлена форма вітаміну К перетворюється на епоксид, що у свою чергу відновлюється до хінону і потім до субодиниці 1 редуктази вітаміну К (VKORC1) мішені для дії варфарину

Клінічне використання вітаміну К

- Лікування та/або профілактика кровотечі:
 - спричиненої надмірною пероральною антикоагулянтною терапією (наприклад **варфарином**);
 - у немовлят для запобігання **геморагічній хворобі новонароджених**.
- Для корекції дефіциту вітаміну К у дорослих при:
 - трофічних афтах, целіакії, стеатореї;
 - нестачі жовчі (наприклад при обструктивній жовтяниці).

Інформацію про застосування у клінічній практиці вітаміну К узагальнено у блоці «Клінічне використання».

ТРОМБОЗ

Тромботичні та тромбоемболічні захворювання дуже поширені й мають тяжкі наслідки, у тому числі інфаркт міокарда, інсульт, тромбоз глибоких вен та легеневу емболію. Основними лікарськими засобами при наповнених тромбоцитами «білих» артеріальних тромбах є антитромбоцитарні та фібринолітичні препарати, які розглянуто нижче. Головними препаратами для профілактики або лікування «червоних» венозних тромбів є:

- ін'єкційні антикоагулянти (**гепарин** та найновіші інгібітори тромбіну);

- пероральні антикоагулянти (непрямі – **варфарин** і споріднені сполуки; прямі пероральні антикоагулянти).

Гепарини та інгібітори тромбіну починають діяти одразу після всмоктування, тоді як варфарин та інші антагоністи вітаміну К виявляють фармакологічний ефект через кілька днів. Тому якщо для лікування пацієнтів із венозним тромбозом застосовують варфарин, то до появи його клінічного ефекту паралельно також призначають препарат, який діє одразу.

ГЕПАРИН (У ТОМУ ЧИСЛІ НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ ГЕПАРИНИ)

Гепарин відкрив у 1916 р. студент-медик другого курсу в лікарні Джона Хопкінса. Він намагався отримати тромбопластичні речовини (коагулянти) з різних тканин, виконуючи наукову роботу під час канікул, але натомість виявив потужний антикоагулянт⁴. Знахідку назвали гепарином, оскільки вперше його виділили з печінки.

Гепарин не є окремою сполукою, а радше родиною сульфатованих глікозаміногліканів (мукополісахаридів). Він міститься разом із гістаміном у гранулах тучних клітин (мастоцитів). Лікарські препарати отримують з яловичих легень або свинячих кишок, і, оскільки мають різну активність, їх піддають аналізу, біологічній стандартизації відповідно до узгодженого міжнародного стандарту, а дози вказують в одиницях активності замість одиниць маси.

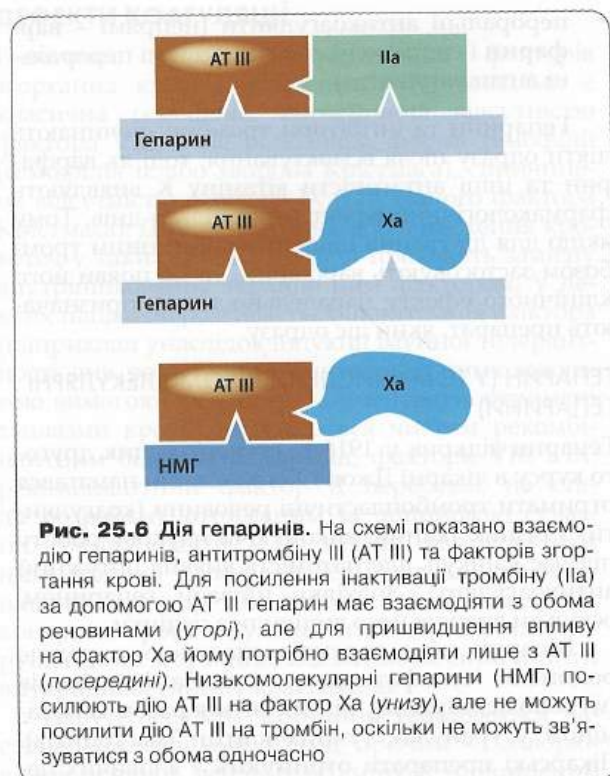
Фрагменти гепарину (наприклад **еноксапарин**, **далтепарин**) або синтетичний пентасакхарид (**фондапаринукс**) називають низькомолекулярними гепаринами (НМГ), вони мають тривалішу дію, ніж нефракціонований гепарин, тому їм зазвичай віддають перевагу. Нефракціоновані препарати зберігають для особливих ситуацій, зокрема для пацієнтів з нирковою недостатністю, яким НМГ протипоказані.

Механізм дії

Гепарин пригнічує коагуляцію як *in vivo*, так і *in vitro*, активуючи антитромбін III. Антитромбін III інгібує тромбін та інші серинові протеази, зв'язуючись з активним центром. Гепарин модифікує цю взаємодію шляхом зв'язування через унікальну послідовність пентасакхаридів з антитромбіном III, змінюючи його конформацію та посилюючи його схожість із сериновими протеазами.

Для пригнічення тромбіну потрібно, щоб гепарин зв'язувався з ферментом і антитромбіном III; для пригнічення фактора Ха необхідно лише, щоб гепарин зв'язувався з антитромбіном III (рис. 25.6). Дефіцит антитромбіну III

⁴ Схожим чином пощастило Вейну (Vane) та його колегам у відкритті PGI_2 (розд. 18). Вони також шукали один вид біологічно активної речовини, а знайшли інший. Більш точні хімічні дослідження (розд. 8), незважаючи на свою силу, не можуть заперечити такі несподівані відкриття.



дуже рідкісний, але може спричинити тромбофілію та резистентність до лікування гепарином.

НМГ посилюють дію антитромбіну III на фактор Ха, але не на тромбін, тому що молекули занадто малі, аби зв'язуватись і з ферментом, і з інгібітором, необхідними для пригнічення тромбіну, але не для інгібування фактора Ха (див. рис. 25.6).

Терапевтичні призначення та фармакокінетичні аспекти

Гепарин не всмоктується з кишківника через його заряд і високу молекулярну масу, тому цей препарат вводять внутрішньовенно або підшкірно (внутрішньом'язові ін'єкції спричиняють гематоми).

▼ Після внутрішньовенного введення болюсної дози настає фаза швидкого виведення з подальшим поступовим виведенням за рахунок насичувальних процесів (у тому числі зв'язування із сайтами на ендотеліальних клітинах і макрофагах) та повільніших ненасичувальних процесів, зокрема ниркової екскреції. Унаслідок цього, як тільки доза перевищує насичувальну концентрацію, починають діяти повільніші процеси, а видимий період напіввиведення збільшується з підвищенням дози (кінетика насичення; див. розд. 11).

Гепарин діє одразу після внутрішньовенного введення і з затримкою в 60 хв після підшкірного введення. Період напіввиведення становить приблизно 40–90 хв. Тому в невідкладних ситуаціях зазвичай лікування розпочинають болюсною

дозою внутрішньовенно, після чого застосовують інфузію з постійною швидкістю. Вимірюють активований частковий тромбопластиновий час – АЧТЧ (англ. activated partial thromboplastin time, АРТТ) або проводять інший тест на згортання крові *in vitro* і коригують дозу гепарину для досягнення значення в межах цільового діапазону (наприклад 1,5–2,5).

НМГ вводять підшкірно. У них довший період напіввиведення, ніж у нефракціонованого гепарину, і це не залежить від дози (кінетика першого порядку), тому результати його дії є більш передбачуваними і дозування не часте (один-два рази на день). НМГ не подовжують АЧТЧ. На відміну від нефракціонованого гепарину ефект їх стандартної дози досить передбачуваний, тому регулярний моніторинг показників згортання крові не потрібен. НМГ виводяться переважно шляхом ниркової екскреції. При нирковій недостатності краще віддати перевагу нефракціонованому гепарину, хоча (за цим винятком) НМГ є, принаймні, такими само безпечними та ефективними, як і нефракціонований гепарин, а також зручнішими у використанні, оскільки пацієнтів можна навчити робити ін'єкції вдома самостійно і зазвичай немає потреби в регулярних аналізах крові та корекції дозування.

Небажані ефекти

Кровотечі. Велику небезпеку становлять крововиливи, що піддаються лікуванню кровоспинною терапією та за необхідності **протаміну сульфатом**. Цей антагоніст гепарину є білком із сильно вираженими основними властивостями, що утворює неактивний комплекс із гепарином; його вводять внутрішньовенно. Дозу протаміну розраховують, виходячи з дози гепарину, введеної раніше; важливо не призначати занадто багато, щоб не спричинити кровотечу. У разі потреби спочатку проводять тест нейтралізації *in vitro* на пробі крові пацієнта, щоб точніше визначити дозу.

Тромбози. Це рідкісний, але серйозний побічний ефект гепарину. Як і при варфариновому некрозі, його можуть помилково вважати природним ускладненням хвороби, при якій вводили гепарин.

▼ Парадоксально, але це пов'язано з індукованою гепарином тромбоцитопенією (ІГТ, англ. heparin-induced thrombocytopenia, HIT). Транзиторне раннє зменшення кількості тромбоцитів – не рідкість після початку лікування гепарином і не має суттєвого клінічного значення. Серйозніша тромбоцитопенія, що виникає через 2–14 днів після початку терапії, рідкісна і називається ІГТ II типу. Її спричиняють антитіла IgM або IgG проти комплексів гепарину та вироблених тромбоцитами хемокіну, тромбоцитарного фактора 4. Циркулюючі імунні комплекси зв'язуються з циркулюючими тромбоцитами та спричиняють тромбоцитопенію. Антитіла також зв'язуються з тромбоцитарним фактором 4, прикріпленим до поверхні ендотеліальних клітин, що призводить до імунного пошкодження стінки судини, тромбозу й дисемінованої внутрішньосудинної коагуляції. НМГ

з меншою ймовірністю, ніж нефракціонований гепарин, спричиняють тромбоцитопенію та тромбоз за цим механізмом. ІПТ зазвичай лікують заміною данапароїду або прямим інгібітором тромбіну, наприклад **лепірудином**, замість препарату гепарину, який спричинив проблему. Данапароїд є низькомолекулярним гепариноїдом, що складається із суміші гепарану, дерматану та хондроїтину сульфату зі стійкою антитромботичною активністю.

Остеопороз. Є повідомлення про остеопороз зі спонтанними переломами при тривалому (6 міс. і більше) лікуванні гепарином (зазвичай під час вагітності, коли варфарин протипоказаний). Пояснення природи цього побічного ефекту немає.

Гіпоальдостеронізм (з наступною гіперкаліємією) є рідкісним, але кількість випадків зростає при тривалому лікуванні. Рекомендовано перевіряти концентрацію K^+ у плазмі, якщо лікування триває понад сім днів.

Алергійні реакції при лікуванні гепарином виникають рідко, але частіше у разі застосування протаїну. (Чутливість до протаїну також виникає у пацієнтів, які отримують протамін-цинк-інсулін; розд. 32. Протамін отримують з ікри риби, тому гіперчутливість до цього препарату спостерігається у деяких осіб з алергією на рибу.)

ІНГІБІТОРИ ТРОМБІНУ ПРЯМОЇ ДІЇ ТА ІНШІ ПРЕПАРАТИ АНАЛОГІЧНОЇ ДІЇ

Гірудини – це поліпептиди, що діють як прямі інгібітори тромбіну. Їх отримують з антикоагулянту, наявного у слині лікарських п'явок. На відміну від гепаринів, їхня дія не залежить від активації антитромбіну. **Лепірудин** є рекомбінантним гірудиним, який необоротно зв'язується з фібринозв'язувальною та каталітичною ділянками на тромбіні, і його застосовують при тромбоемболії у пацієнтів із ІПТ II типу. Препарат вводять внутрішньовенно (дозу регулюють залежно від АЧТЧ), можливе виникнення кровотечі або алергійних реакцій (висип або підвищення температури тіла). **Бівалірудин**, ще один аналог гірудину, використовують у комбінації з **аспірином** та **клопидогрелем** (див. с. 389–393) у пацієнтів, які зазнали хірургічного втручання – проведення черезшкірного стентування вінцевих артерій. Лікування починають зі внутрішньовенного болосного введення з наступною інфузією протягом процедури і в межах 4 год після неї. Побічними ефектами є кровотеча та алергійні реакції.

Пероральні антикоагулянти прямої дії. У цьому напрямі досліджень було чимало розчарувань, але останнім часом спостерігаються швидкий прогрес та суттєве розширення показань до призначення таких препаратів. З часом пероральні антикоагулянти прямої дії зможуть замінити варфарин – традиційний препарат, який часто спричиняє серйозні побічні реакції. **Дабігатран** є синтетичним інгібітором серинової протеази; **дабігатрану етексилат** (проліки,

молекула з гідрофобним хвостом) – це пероральний антикоагулянт прямої дії, ліцензований для профілактики венозної тромбоемболії після операцій ендопротезування (заміни кульшового або колінного суглоба) та для попередження інсульту й системної емболії при фібриляції передсердь (розд. 21). Препарат працює швидко, і його вводять через 1–4 год після операції, а потім один раз на день протягом місяця (залежно від типу хірургічного втручання), або два рази на день упродовж невизначеного часу для профілактики інсульту. Дозу зменшують пацієнтам, старшим від 75 років, і тим, які паралельно отримують верапаміл або аміодарон. **Ривароксабан**, пероральний інгібітор фактора Ха прямої дії (більшою мірою, ніж тромбіну, але подібний до дабігатрану за іншими ознаками), ліцензований за такими самими показаннями та додатково для лікування (і профілактики) тромбозу глибоких вен. Подібним до нього є **апіксiban**. Ці лікарські засоби вводять стандартними дозами без лабораторного моніторингу їхнього антикоагулянтного ефекту. Найпоширеніші побічні дії є передбачуваними (кровотеча, анемія); ривароксабан також часто спричиняє нудоту. Дослідження інших показань все ще триває. Якщо вони виявляться безпечними та ефективними, це може трансформувати клінічний нагляд за великою групою пацієнтів, стан яких наразі контролюють варфарином (див. про клінічне використання антикоагулянтів у відповідному блоці на с. 388).

▼ Нині досліджують інші підходи до попередження тромбозів. Серед них кілька природних антикоагулянтів (інгібітор шляху тканинного фактора, тромбомодулін та білок С), синтезованих за технологією рекомбінування. Особливо винахідливим підходом є розробка більш селективних агоністів тромбіну. Один такий модифікований тромбін (із однієї амінокислоти) має субстратну специфічність до білка С. Він стимулює вироблення у мавп антикоагулянтного фактора, дія якого не супроводжується подовженням часу кровотечі, що є перевагою над стандартними антикоагулянтами, котрі часто спричиняють кровотечі (Bah et al., 2009).

ВАРФАРИН

▼ Відкриття пероральних антикоагулянтів стало непрямым наслідком зміни аграрної політики в Північній Америці в 1920-х роках. Після того як велику рогату худобу почали годувати солодкою конюшиною замість кукурудзи, тварини масово гинули від кровотеч. Причиною виявилася наявність бісгідроксикумарину в запліснявілій солодкій конюшині. Ці події привели до відкриття варфарину (його названо на честь Wisconsin Alumni Research Foundation – дослідницького фонду випускників університету Вісконсину). Спочатку нововиявлену речовину застосовували як шурячу отруту, але вже понад 50 років варфарин є стандартним антикоагулянтом для лікування та профілактики тромбоемболічних ускладнень.

Варфарин (див. рис. 25.3) – найважливіший пероральний коагулянт непрямої дії. Аналоги зі схожим механізмом дії, наприклад **фенін-**

діон, нині застосовують лише у пацієнтів, які мають ідіосинкратичні алергійні реакції на варфарин⁵ (див. розд. 12). Використання варфарину та інших антагоністів вітаміну К потребує частого проведення аналізу крові для індивідуалізації дозування і тому є незручним, так само як і через низьку межу безпеки. Розвиток діагностичних технологій дає змогу здійснювати аналіз геномних мутацій ДНК у кожного пацієнта (вартість повного секвенування генома нині коштує менше ніж 100 фунтів стерлінгів). Це означає, що індивідуалізована фармакотерапія (так звана фармакогеноміка) може ставати дедалі перспективнішою навіть для лікування найдешевшими препаратами. Підбір препаратів відповідно до генотипу людини з метою уникнення серйозних побічних реакцій застосовують дедалі ширше.

Механізм дії

Антагоністи вітаміну К діють лише *in vivo* і жодним чином не впливають на згортання крові при додаванні *in vitro*. Вони конфліктують із посттрансляційним γ -карбоксилюванням залишків глютамінової кислоти у факторах згортання крові II, VII, IX та X. Відбувається це шляхом інгібування ферменту *епоксидредуктази вітаміну К* (англ. vitamin K epoxide reductase component 1, VKORC1) і, відповідно, пригнічення відновлення епоксидної форми вітаміну К до його активної гідроксинаової форми (див. рис. 25.5).

Інгібування є конкурентним (відображає структурну подібність між варфарином і вітаміном К; див. рис. 25.3). Ген VKORC1 є поліморфним (див. розд. 12), і різні гаплотипи виявляють неоднакову спорідненість до варфарину. Генотипування для визначення гаплотипу в поєднанні з генотипуванням CYP2C9 (див. далі) наразі ще не є поширеним, але його можна використовувати для оптимізації вибору початкової дози, зменшуючи мінливість фармакологічної реакції на варфарин приблизно на третину. Ефект варфарину проявляється через кілька днів, тому що на деградацію попередньо утворених карбоксилюваних факторів згортання потрібен час. Отже, початок дії залежить від періоду напіввиведення відповідних факторів. Спочатку відбувається пригнічення синтезу фактора VII, з періодом напіввиведення 6 год, а потім факторів IX, X і II, що мають період напіввиведення 24, 40 та 60 год відповідно.

⁵ Варфарин є хорошим прикладом застосування «персоналізованої медицини» або фармакогеноетики. Перед призначенням антикоагулянту пацієнта можна обстежити шляхом генотипування на наявність у нього мутацій у генах VKORC1 та CYP2C9, що беруть участь у каскаді згортання крові та метаболізмі препарату. У пацієнтів із мутаціями в цих генах, стандартні дози варфарину можуть спричинити кровотечу з летальним наслідком або тромбоемболію через терапевтичну помилку.

Терапевтичне призначення та фармакокінетичні аспекти

Варфарин швидко і повністю всмоктується з кишківника після перорального вживання. Він має невеликий об'єм розподілу та сильний зв'язок з альбумінами плазми (див. розд. 9). Пікова концентрація в крові настає в межах години після прийому, але через специфіку механізму дії це не збігається з піком фармакологічного ефекту, який проявляється приблизно через 48 год. Вплив однократної дози на протромбіновий час (ПЧ, див. далі) починається приблизно через 12–16 год і триває 4–5 днів. Фермент цитохрому P450 CYP2C9, який є поліморфним, метаболізує варфарин (див. розд. 12). Частково внаслідок цього період напіввиведення останнього є дуже мінливим і становить майже 40 год.

Варфарин проникає через плацентарний бар'єр. Препарат не призначають ні в перші місяці вагітності через тератогенність (див. розд. 58, табл. 58.2), ні на пізніх строках гестації, оскільки він може спричинити внутрішньочерепні крововиливи в дитини під час пологів. Варфарин може проникати в молоко при застосуванні в період лактації. Теоретично це б могло бути важливим, оскільки новонароджені мають природний дефіцит вітаміну К. Однак немовлятам регулярно призначають вітамін К для профілактики геморагічної хвороби, тому варфарин, який отримує мати під час лактації, зазвичай не становить ризику для її дитини.

Терапевтичне використання варфарину потребує моніторингу та ретельного балансування між недостатнім і надмірним дозуванням, що залишає не до кінця вирішеною проблемою небажаної коагуляції та ризику крововиливів. Терапію ускладнює не тільки те, що ефект кожної дози досягає максимуму приблизно через 2 дні після прийому, але й те, що численні медичні та екологічні умови модифікують чутливість до варфарину, зокрема взаємодію з іншими ліками (див. розд. 9 та 12). Антикоагулянтний ефект варфарину контролюють вимірюванням протромбінового часу, що виражається як міжнародне нормалізоване співвідношення (МНС, англ. international normalized ratio, INR).

▼ Протромбіновий час (ПЧ) – це час, потрібний для згортання цитратної плазми після додавання Ca^{2+} та стандартизованого еталонного тромбопластину; він виражається як співвідношення показника ПЧ пацієнта до ПЧ плазми здорової людини, яка не приймає жодних ліків. Через варіабельність тромбопластину в різних лабораторіях отримують різні результати. Щоб стандартизувати вимірювання ПЧ на міжнародному рівні, кожному тромбопластину присвоюють міжнародний індекс чутливості (англ. international sensitivity index, ISI), а ПЧ пацієнта виражають як МНС, де $\text{МНС} = (\text{співвідношення ПЧ})^{\text{ISI}}$. Цей вид міжлабораторного нормування покує традиціоналістів, але забезпечує зіставні результати, коли пацієнт переїжджає з однієї країни/регіону до іншої (з Бірмінгему до Балтимору, наприклад).

Дозу варфарину зазвичай регулюють так, щоб значення МНС дорівнювало 2-4; точніше визначення залежить від клінічної ситуації. Тривалість лікування варфарином також варіює, але для кількох показань (наприклад для попередження тромбоемболії при хронічній фібриляції передсердь) лікування є довготривалим, з певними логістичними ускладненнями в забезпеченні якості роботи мережі спеціалізованих клінік для пацієнтів, що отримують антикоагулянти, та суворими вимогами до пацієнтів стосовно регулярного контролю аналізів крові.

ФАКТОРИ, ЩО ПОСИЛЮЮТЬ ДІЮ ВАРФАРИНУ

Низка захворювань та вживання деяких лікарських засобів посилюють дію варфарину, підвищуючи ризик кровотеч.

Захворювання

При захворюваннях печінки порушується синтез факторів згортання крові; стани, за яких спостерігається висока швидкість метаболізму, такі як гарячка й тиреотоксикоз, можуть посилювати дію антикоагулянтів за рахунок збільшення швидкості деградації факторів згортання крові.

Лікарські засоби (див. також розд. 10)

Багато препаратів посилюють дію варфарину.

Агенти, що пригнічують печінковий метаболізм ліків. Це, наприклад, **ко-тримоксазол, ципрофлоксацин, метронідазол, аміодарон** та багато протигрибкових азолів. Стереоселективні ефекти (варфарин є рацематом, і його ізомери метаболізуються по-різному) описано в розд. 10.

Лікарські засоби, що пригнічують функцію тромбоцитів. Аспірин підвищує ризик кровотечі, якщо його застосовувати під час лікування варфарином, що комбінацію можна безпечно використовувати за умов ретельного моніторингу. Інші нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) також збільшують ризик кровотечі, частково за рахунок впливу на синтез простагландинів (розд. 27) та, для деяких НПЗЗ, сповільнення метаболізму варфарину. Окремі антибіотики, зокрема **моксалактам і карбеніцилін**, пригнічують агрегаційну функцію тромбоцитів.

Препарати, що витісняють варфарин із сайтів зв'язування з альбумінами плазми. Деякі НПЗЗ та **хлоралгідрат** спричиняють тимчасове збільшення концентрації вільного варфарину у плазмі, конкуруючи з ним за зв'язування з альбумінами плазми. Цей механізм рідко має клінічно важливий ефект.

Лікарські засоби, що інгібують відновлення рівня вітаміну К у плазмі. До таких препаратів належать **цефалоспори**.

Препарати, що знижують біодоступність вітаміну К. Антибіотики широкого спектра дії та деякі **сульфаміди** (див. розд. 51) пригнічують мікрофлору кишківника, що бере участь у синтезі вітаміну К₂; це має незначний ефект, за винятком випадків з одночасним дефіцитом харчування.

ФАКТОРИ, ЩО ПОСЛАБЛЮЮТЬ ЕФЕКТИ ВАРФАРИНУ

Фізіологічний стан / захворювання

У певних станах (наприклад під час вагітності), при яких спостерігається підвищений синтез факторів згортання, відбувається зниження реакції на варфарин. Так само дія пероральних антикоагулянтів прямої дії послаблюється при гіпотиреозі, який пов'язується зі зниженням деградації факторів згортання.

Лікарські препарати (див. також розд. 10)

Ефективність варфарину знижують кілька препаратів; це зумовлює потребу збільшувати дозу для досягнення бажаного МНС. Крім того, в разі припинення вживання препарату, що може негативно впливати, дозу варфарину необхідно зменшити для уникнення кровотеч.

Вітамін К. Цей вітамін є компонентом деяких препаратів для парентерального живлення та вітамінних препаратів.

Лікарські засоби, що індукують печінкові ферменти цитохрому Р450. Індукція ферментів (наприклад, **рифампіцином, карбамазепіном**) збільшує швидкість деградації варфарину. Після відміни препарату, який індукує ці ферменти, індукція може слабшати лише повільно, що ускладнює дозування варфарину.

Лікарські засоби, що зменшують всмоктування. Препарати, що зв'язують варфарин у кишківнику, наприклад **коlestирамін**, знижують його абсорбцію.

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ ВАРФАРИНУ

Кровотечі (особливо в кишківник або мозок) є головною небезпекою. Залежно від невідкладності стану лікування може полягати у припиненні приймання варфарину (за незначних проблем), введенні вітаміну К, свіжої плазми або концентратів факторів згортання крові (при кровотечах, які становлять загрозу життю пацієнта).

Пероральні антикоагулянти є *тератогенними*; вони спричиняють порушення розвитку кісток, що, як вважають, зумовлені зв'язуванням залежного від вітаміну К білка остеокальцину.

Гепатотоксичність трапляється нечасто.

Некроз м'яких тканин (наприклад грудних залоз, сідниць) унаслідок тромбозу у венулах є рідкісним, але серйозним ефектом, що виникає невдовзі після початку лікування та пояснюється інгібуванням біосинтезу білка С, який має короткий період напіввиведення, ніж залежні від вітаміну К фактори згортання крові; це призводить до стану прокоагуляції незабаром після початку лікування. Лікування гепарином зазвичай починають одночасно з варфарином, уникаючи цієї проблеми, за винятком осіб, котрі мають ПТ (як побічний ефект гепарину; див. с. 384).

Клінічне використання антикоагулянтів узагальнено у відповідному блоці далі.

Препарати, що впливають на згортання крові



Прокоагулянтні препарати: вітамін К

- Відновлена форма вітаміну К є кофактором у післятрансляційний період γ-карбоксилювання залишків глутамінової кислоти (Glu) у факторах II, VII, IX та X. γ-Карбоксилювані залишки глутамінової кислоти (Gla) необхідні для взаємодії цих факторів з Ca^{2+} і негативно зарядженими фосфоліпідами.

Ін'єкційні антикоагулянти (наприклад, гепарин, низькомолекулярні гепарини)

- Посилюють дію антитромбіну III, природного інгібітора, який інактивує Ха і тромбін.
- Діють як *in vivo*, так і *in vitro*.
- Антикоагулянтна дія є результатом унікальної пентасхаридної послідовності з високою спорідненістю до антитромбіну III.
- Терапію **гепарином** контролюють за допомогою спеціального лабораторного тесту – активованого часткового тромбoplastинового часу (АЧТЧ); дозу підбирають індивідуально. Нефракціоновані гепарини (НФГ) застосовують у пацієнтів із порушенням функції нирок.
- Низькомолекулярні гепарини (НМП)** мають однакову з гепарином дію на фактор X, але слабший вплив на тромбін; їхня терапевтична ефективність подібна до гепарину, але моніторинг та індивідуалізація дози не потрібні. Пацієнти можуть вводити ці препарати підшкірно вдома. Низькомолекулярні гепарини більш бажані, ніж НФГ, лише в пацієнтів з порушенням функції нирок.

Пероральні антикоагулянти прямої дії (наприклад, варфарин, інгібітори прямої дії тромбіну та фактора Ха)

- Варфарин – головний антагоніст вітаміну К.
- Антагоністи вітаміну К діють на епоксидредуктазу вітаміну К (VKORC1) для інгібування відновлення епоксидної форми вітаміну К, тим самим пригнічуючи γ-карбоксилювання Glu у факторах II, VII, IX та X.
- Антагоністи вітаміну К діють лише *in vivo*, а їхній ефект відкладається доти, доки не вичерпаються попередньо сформовані фактори згортання крові.
- Багато факторів змінюють дію антагоністів вітаміну К; генетичні фактори (поліморфізми CYP2C6 та VKORC1) та взаємодії між лікарськими засобами особливо важливі.
- Є великі відмінності в реакції на дію антагоністів вітаміну К; їхній ефект контролюють вимірюванням міжнародного нормованого співвідношення (МНС), і відповідно індивідуалізують дозу.
- Перорально активні інгібітори прямої дії тромбіну (наприклад дабігатрану етексилат) або фактора Ха (наприклад **ривароксабан**, **апіксабан**) використовують дедалі частіше, і вони не потребують лабораторного моніторингу підбирання дози. Вони ліцензовані для профілактики інсульту в пацієнтів з фібриляцією передсердь і для запобігання тромбозу глибоких вен після ортопедичних хірургічних втручань.

Клінічне використання антикоагулянтів



Гепарин (часто **низькомолекулярний гепарин**) використовують для невідкладних випадків. **Варфарин** або тромбін прямої дії, або інгібітор Ха застосовують для тривалої терапії.

Антикоагулянти використовують для запобігання:

- тромбозу глибоких вен (наприклад періопераційно);
- поширенню стійкого тромбозу глибоких вен;
- легеневій емболії;
- тромбозу та емболізації у хворих з фібриляцією передсердь (розд. 22);
- тромбозу на протезованих серцевих клапанах;
- згортанню в екстракорпоральних кровообігах (наприклад під час гемодіалізу);
- прогресуванню ураження міокарда в пацієнтів з нестабільною стенокардією та під час лікування інфаркту міокарда з підвищенням ST-сегмента.

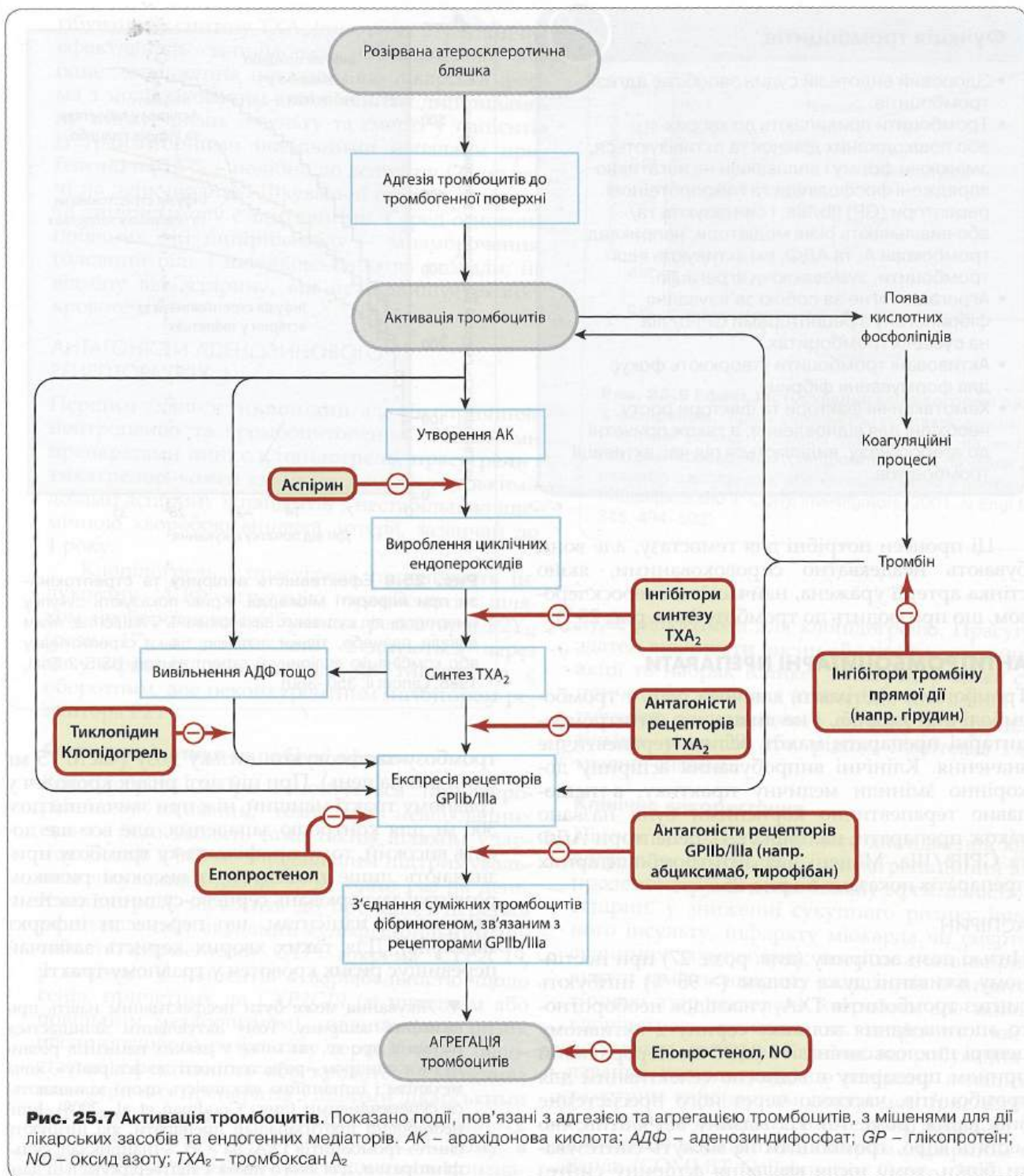
АДГЕЗІЯ ТА АКТИВАЦІЯ ТРОМБОЦИТІВ

Тромбоцити підтримують цілісність кровообігу: низький рівень тромбоцитів призводить до *тромбоцитопенічної пурпури*⁶. Коли тромбоцити активуються, вони проходять послідовну низку реакцій, що необхідні для гемостазу, важливі для загоєння пошкоджених судин і відіграють важливу роль у запаленні (див. розд. 18). До цих реакцій, окремі з яких є надлишковими (в тому сенсі, що якщо один шлях активації заблокований, то доступний інший), а кілька автокаталітичними, належать:

- адгезія** після пошкодження судин (через фактор фон Віллебранда, що зв'язує субендотеліальні макромолекули і глікопротеїнові рецептори (GP) Ib на поверхні тромбоцитів);
- зміна форми** (від гладких дисків до колючих кульок із псевдоподіями, що виступають);

⁶ Пурпура означає фіолетовий висип, спричинений множинними спонтанними точковими крововиливами в шкірі. Коли це зумовлено зниженою циркуляцією тромбоцитів, кровотеча може виникати в інших органах, зокрема кишківнику та мозку.

⁷ Різні глікопротеїни мембран тромбоцитів діють як рецептори або сайти зв'язування для адгезивних білків, таких як фактор фон Віллебранда або фібриноген.



- *секреція* вмісту гранул (включно з агоністами тромбоцитів, такими як АДФ та 5-гідрокситриптамін, а також факторами згортання крові та факторами росту, зокрема тромбоцитарний фактор росту);
- *біосинтез лабільних медіаторів*, таких як фактор активації тромбоцитів і тромбосан А₂ (TXA₂) (див. розд. 18 та рис. 25.7);
- *агрегація*, якій сприяють різні агоністи, зокрема колаген, тромбін, АДФ, 5-гідрокситрипта-

- мін і TXA₂, що діють на специфічні рецептори на поверхні тромбоцитів; активація агоністами зумовлює експресію рецепторів GPIIb/IIIa, які зв'язують фібриноген, що з'єднує суміжні тромбоцити з утворенням скупчень;
- *вплив кислотного фосфоліпиду* на поверхню тромбоцитів, що спричиняє утворення тромбіну (і, отже, подальшій активації тромбоцитів через тромбінові рецептори та виробленню фібрину через перетворення фібриногену; див. раніше).

Функція тромбоцитів

- Здоровий ендотелій судин запобігає адгезії тромбоцитів.
- Тромбоцити прилипають до хворих або пошкоджених ділянок та активізуються, змінюючи форму і впливаючи на негативно заряджені фосфоліпіди та глікопротеїнові рецептори (GP) IIb/IIIa, і синтезують та/або вивільняють різні медіатори, наприклад тромбоксан A_2 та АДФ, які активують інші тромбоцити, зумовлюючи агрегацію.
- Агрегація тягне за собою зв'язування фібриногену з рецепторами GP IIb/IIIa на сусідніх тромбоцитах.
- Активовані тромбоцити утворюють фокус для формування фібрину.
- Хемотаксичні фактори та фактори росту, необхідні для відновлення, а також причетні до атерогенезу, виділяються під час активації тромбоцитів.

Ці процеси потрібні для гемостазу, але вони бувають неадекватно спровокованими, якщо стінка артерії уражена, найчастіше атеросклерозом, що призводить до тромбозу (див. рис. 25.7).

АНТИТРОМБОЦИТАРНІ ПРЕПАРАТИ

Тромбоцити відіграють ключову роль у тромбоемболічній хворобі, і не дивно, що антитромбоцитарні препарати мають велике терапевтичне значення. Клінічні випробування аспірину докорінно змінили медичну практику, а нещодавно терапевтично корисними було названо також препарати, що блокують рецептори АДФ та GP IIb/IIIa. Мішені для антитромбоцитарних препаратів показано на рис. 25.7.

АСПІРИН

Низькі дози аспірину (див. розд. 27) при постійному вживанні дуже сильно (> 95 %) інгібують синтез тромбоцитів TXA_2 унаслідок необоротного ацетилювання залишку серину в активному центрі циклооксигенази I (ЦОГ-1). Пероральний прийом препарату є відносно селективним для тромбоцитів, частково через його пресистемне виведення (розд. 10). На відміну від клітин, що містять ядро, тромбоцити не можуть синтезувати білки, тому після введення аспірину синтез TXA_2 не відновлюється повністю, аж поки уражена група тромбоцитів не заміниться через 7–10 днів. Клінічні випробування продемонстрували ефективність аспірину в кількох клінічних умовах (наприклад рис. 25.8). Для показань при невідкладних станах (прогресивний ішемічний інсульт – так званий інсульт в еволюції – та гострий інфаркт міокарда) лікування починають з однієї дози приблизно 300 мг для досягнення швидкого суттєвого (> 95 %) інгібування синтезу TXA_2 , після чого призначають регулярні щоденні дози 75 мг. Для тривалої профілактики

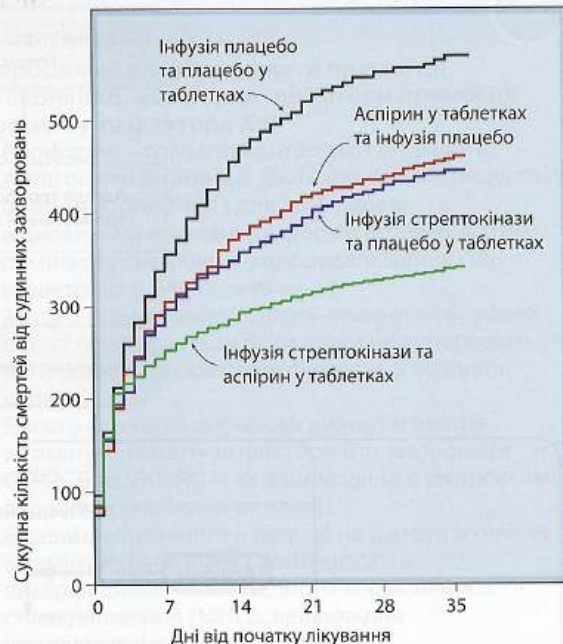


Рис. 25.8 Ефективність аспірину та стрептокінази при інфаркті міокарда. Криві показують сукупну смертність від судинних захворювань у пацієнтів, яким давали плацебо, тільки аспірин, тільки стрептокіназу або комбінацію аспірину й стрептокінази. (ISIS-2 Trial, 1988, Lancet ii, 350–360)

тромбозу застосовують низьку дозу (часто 75 мг один раз на день). При цій дозі ризик кровотеч у травному тракті менший, ніж при звичайній дозі 300 мг для контролю запалення, але все ще досить високий, тому профілактику тромбозу призначають лише пацієнтам із високим ризиком розвитку захворювань серцево-судинної системи (наприклад пацієнтам, що перенесли інфаркт міокарда). Для таких хворих користь зазвичай перевищує ризик кровотеч у травному тракті.

▼ Лікування може бути неефективним навіть при вживанні аспірину. Тому актуальним залишається питання про те, чи може у деяких пацієнтів розвинути синдром «резистентності до аспірину», хоча механізм і потенційна важливість цього залишаються суперечливими (див.: Goodman et al., 2008). Інші нестероїдні протизапальні препарати, які інгібують синтез тромбоцитів TXA_2 на > 95 % (наприклад, сульфінпіразон, для якого також є підтверджувальні дані клінічних випробувань, і напроксен, див. розд. 27), можуть виявляти антитромботичну дію; але там, де інгібування синтезу тромбоцитів TXA_2 не досягає цього порогу, є докази того, що такі ліки проагрегаційні, пов'язані з можливістю селективного інгібування ЦОГ-2, можливо, через пригнічення дії антиагрегаційного PGI_2 , що утворюється в ендотелії судин.

ДИПІРИДАМОЛ

Дипіридамоол пригнічує агрегацію тромбоцитів кількома механізмами, у тому числі інгібуванням фосфодієстерази, блокуванням поглинання аденозину в еритроцитах (див. розд. 17) та ін-

гібуванням синтезу TXA_2 (див. розд. 27). Клінічна ефективність залишається невизначеною, але одне дослідження показало, що лікарська форма з модифікованим вивільненням дипіридамолу знижує ризик інсульту та смерті у пацієнтів із транзиторними ішемічними нападами приблизно на 15 % – подібно до аспірину (25 мг двічі на день щодня)⁸. Лікувальні ефекти аспірину та дипіридамолу є адитивними. Серед основних побічних дій дипіридамолу – запаморочення, головний біль і шлунково-кишкові розлади; на відміну від аспірину, він не підвищує ризику кровотеч.

АНТАГОНІСТИ АДЕНОЗИНОВОГО РЕЦЕПТОРА (P2Y_{12})

Першим з'явився тиклопідин, але він спричиняє нейтропенію та тромбоцитопенію. Основними препаратами нині є клопідогрель, прасугрель і тикагрелор, кожен з яких поєднують з низькими дозами аспірину в пацієнтів з нестабільною ішемічною хворобою вінцевої артерії, зазвичай до 1 року.

Клопідогрель і прасугрель пригнічують індуковану АДФ агрегацію тромбоцитів шляхом необоротного інгібування рецепторів P2Y_{12} (розд. 17), з якими вони з'єднуються через дисульфідний зв'язок, тоді як тикагрелор є оборотним, але неконкурентним інгібітором рецептора P2Y_{12} .

Фармакокінетика та побічні ефекти

Клопідогрель добре всмоктується при пероральному вживанні, тому при невідкладних станах його вводять саме таким шляхом ударною дозою в 300 мг з подальшим підтримувальним лікуванням дозою 75 мг один раз на день. Клопідогрель належить до проліків і перетворюється у свій активний сульфгідрильний метаболіт ферментами CYP, зокрема CYP2C19, у печінці. У пацієнтів з варіабельністю щодо генів, причетних до CYP2C19 (зі швидким або повільним метаболізмом), підвищується ризик несприятливого результату терапії через недостатню ефективність або кровотечу. Можлива взаємодія цих препаратів з іншими лікарськими засобами, наприклад з омепразолом (розд. 31), що також метаболізуються CYP2C19, тому в оновлених інструкціях до медичного призначення не рекомендовано застосовувати їх разом з інгібіторами протонної помпи. Прасугрель і тикагрелор також вводять ударною дозою з подальшим переходом на підтримувальну дозу один раз на день.

Ці лікарські засоби передбачувано збільшують ризик кровотечі. Клопідогрель може спричиняти диспепсію, висип або діарею. Серйозні дискразії крові, які спричиняє тиклопідин, є

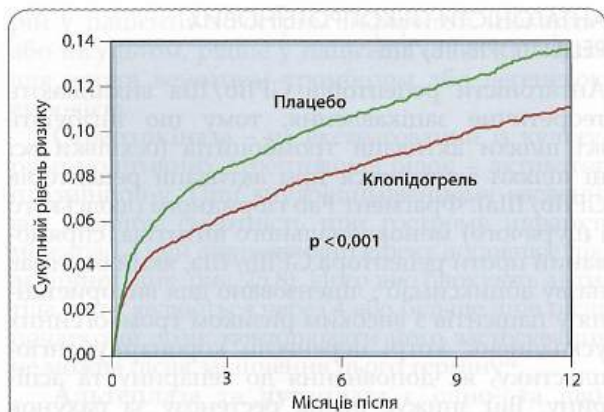


Рис. 25.9 Ефект застосування клопідогрелю разом з аспірином. Криві показують сукупний рівень виникнення ризику судинних ускладнень у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, яких лікували або плацебо з аспірином, або клопідогрелем з аспірином. (Модифіковано з: CURE investigators, 2001. N Engl Med 345, 494–502)

дуже рідкісними для клопідогрелю. Прасугрель здатен викликати висип або часом алергійні реакції та набряк Квінке. Тикагрелор може стати причиною задишки (ймовірно, пов'язаної з активацією аденозинного сигналу в каротидних тільцях, розд. 29) або, рідше, симптомів з боку травної системи.

Клінічне використання

Під час великого клінічного дослідження клопідогрель як самостійний антиагрегаційний агент продемонстрував дещо більшу ефективність, ніж аспірин, у зниженні сукупного ризику ішемічного інсульту, інфаркту міокарда чи смерті від судинних захворювань; його можна використовувати замість аспірину в пацієнтів із симптоматичною атероматозною хворобою, але зазвичай клопідогрель призначають пацієнтам, які не переносять аспірин. Клінічні випробування додавання клопідогрелю до аспірину в пацієнтів з гострим коронарним синдромом (рис. 25.9) та (мега)випробування із залученням понад 45 тис. учасників у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда (COMMIT Collaborative Group, 2005) продемонстрували, що комбіноване лікування знижує смертність. Лікування клопідогрелем за цим показанням призначають на 4 тиж. Прасугрель ефективніший за клопідогрель при гострих коронарних синдромах, але частіше викликає серйозні кровотечі. Підготовче лікування клопідогрелем та аспірином з подальшою довготривалою терапією також ефективне у пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які зазнали черезшкірних коронарних втручань. Лікування гострого коронарного синдрому тикагрелором, порівняно з клопідогрелем, суттєво знижує смертність з невідомих причин.

⁸ Такий режим дозування аспірину є нетрадиційним, оскільки він дещо нижчий від дози 75 мг один раз на день, яку зазвичай рекомендують для профілактики тромбозу.

АНТАГОНІСТИ ГЛІКОПРОТЕЇНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ ІІb/ІІІa

Антагоністи рецепторів GPIIb/IIIa викликають теоретичне зацікавлення, тому що інгібують всі шляхи активації тромбоцитів (оскільки всі ці шляхи зливаються при активації рецепторів GPIIb/IIIa). Фрагмент Fab гібридного (людського і щурячого) моноклонального антитіла, спрямований проти рецептора GPIIb/IIIa, який отримав назву абциксимаб⁹, ліцензовано для використання у пацієнтів з високим ризиком тромbogenних ускладнень, котрі перенесли коронарну ангіопластику, як доповнення до гепарину та аспірину. Він знижує ризик рестенозу за рахунок підвищеного ризику кровотечі. Імуногенність обмежує його застосування до одного вживання.

Тирофібан є синтетичним непептидним антиагрегантом, а **ептифібатид** – циклічним пептидом на основі послідовності Arg-Gly-Asp (RGD), яка є спільною в лігандів для рецепторів GPIIb/IIIa. Жоден з них не всмоктується при пероральному застосуванні. При введенні внутрішньовенно як доповнення до аспірину та препарату гепарину вони зменшують ранні прояви гострого коронарного синдрому, однак тривала пероральна терапія антагоністами рецепторів GPIIb/IIIa не ефективна і може навіть бути шкідливою. Очевидно, що вони збільшують ризик кровотечі.

ІНШІ АНТИТРОМБОЦИТАРНІ ПРЕПАРАТИ

Епопростенол (PGI₂), агоніст простаноїдних IP-рецепторів (див. розд. 18), спричиняє розширення судин, а також пригнічує агрегацію тромбоцитів. Його додають до крові, що надходить у діалізний контур, з метою запобігання тромбозу під час гемодіалізу, особливо в пацієнтів, яким протипоказаний гепарин. Епопростенол також застосовують при тяжкій легеневої гіпертензії (розд. 23) та циркуляторному шоці, пов'язаному із менінгококовою септицемією. Він нестійкий у фізіологічних умовах і має період напіввиведення близько 3 хв, тому його вводять у формі внутрішньовенної інфузії. Побічними ефектами, пов'язаними з його судинорозширювальною дією, є припливи крові, головний біль та артеріальна гіпертензія.

Інформацію про клінічне використання антитромбоцитарних препаратів узагальнено у відповідному блоці (с. 393).

ФІБРИНОЛІЗ (ТРОМБОЛІЗ)

Коли система коагуляції активована, фібринолітична система також приводиться в дію за допомогою декількох ендогенних активаторів плазміногену, зокрема тканинного активатора

⁹ Правила найменування моноклональних антитіл: -mab – мишаче моноклональне антитіло; -umab – людське; -zumab – гуманізоване; -ximab – химерне (своєрідний середньовічний мишачо-людський кошмар).

Антитромбоцитарні препарати

- **Аспірин** необоротно пригнічує циклооксигеназу. При хронічному застосуванні низькі дози дуже ефективно (> 95 %) інгібують синтез тромбоксану (TX) A₂ у тромбоцитах і знижують ризик тромбозів. Лікування починають із більшої дози (300 мг) у невідкладних випадках для швидкого інгібування синтезу тромбоксану у тромбоцитах¹⁰.
- Антагоністи АДФ поєднують з низькими дозами аспірину при лікуванні пацієнтів з нестабільною ішемічною хворобою серця. **Клопідогрель** належить до проліків. При пероральному вживанні він необоротно пригнічує рецептори P2Y₁₂ і тим самим інгібує реакцію тромбоцитів на АДФ. Його клінічний ефект доповнює дію аспірину. **Прасугрель** має подібний механізм. Тикагрелор є оборотним, але неконкурентним. **Прасугрель** і **тикагрелор** ефективніші, ніж ліцензовані дози **клопідогрелю**.
- Антагоністами рецепторів GPIIb/IIIa є моноклональні антитіла (**абциксимаб**) та кілька синтетичних молекул (наприклад **тирофібан**). Вони інгібують дію різноманітних агоністів, наприклад АДФ і TXA₂, оскільки різні шляхи активації зливаються на рецепторах GPIIb/IIIa. Їх вводять внутрішньовенно для короткострокового лікування.
- **Дипіридамо**л є інгібітором фосфодіестерази та аденозину. Його застосовують у комбінації з аспірином у деяких пацієнтів з інсультом або транзиторною ішемічною атакою.
- **Епопростенол** (синтетичний PGI₂) хімічно нестійкий. Після введення у формі внутрішньовенної інфузії діє на простаноїдні IP-рецептори на гладких м'язах судин та тромбоцитах (розд. 18), зумовлюючи аденилілциклазу і тим самим викликаючи розширення судин та інгібуючи агрегацію, спричинену будь-яким шляхом (наприклад, АДФ або TXA₂).

плазміногену (англ. tissue plasminogen activator, tPA), активатора плазміногену типу урокінази, калікреїну та нейтрофільної еластази. tPA інгібується структурно спорідненим ліпопротеїном (ліпопротеїном(a)), підвищені концентрації якого є незалежним фактором ризику інфаркту міокарда (розд. 24). Плазміноген осідає на нитках фібрину в тромбі. Активатори плазміногену є сериновими протеазами і не стійкі в циркулюючій крові. Вони дифундують у тромб і розщеплюють плазміноген – зимоген, наявний у плазмі, –

¹⁰ Його антитромботична дія зумовила виникнення висловлювання: «Одна пігулка аспірину на день – і лікар не потрібен», хоча також було виявлено, що аспірин має протиракові властивості, особливо коли мова йде про рак товстої кишки. Якщо ви один з тих, хто має алергію на аспірин, проігноруйте, будь ласка, попереднє речення.

Клінічне використання антитромбоцитарних препаратів

Основним антиагрегантним лікарським засобом є **аспірин**. Інші препарати з різною дією (наприклад, **дипіридамо́л**, **клопідогрель**, **тикагрелор**) можуть доповнювати ефекти аспірину або застосовуватися у пацієнтів, які його не переносять. Застосування антитромбоцитарних препаратів стосується переважно артеріального тромбозу і охоплює:

- **гострий інфаркт міокарда**;
- профілактику інфаркту міокарда у пацієнтів з групи високого ризику, зокрема з інфарктом міокарда в анамнезі, стенокардією або періодичною кульгавістю (див. розд. 23)
- після **аортокоронарного шунтування**;
- **нестабільні коронарні синдроми** (до **аспірину** додають антагоніст P2Y₁₂, такий як **клопідогрель**, **прасугрель** або **тикагрелор**);
- після **ангіопластики** вінцевих артерій та/або **стентування** (у деяких пацієнтів на додаток до аспірину застосовують внутрішньовенно антагоністи глікопротеїну IIb/IIIa, наприклад **абциксимаб**);
- **транзиторна ішемічна атака головного мозку** («мініінсульт») або **тромботичний інсульт** для запобігання рецидивам (до **аспірину** можна додати **дипіридамо́л**);
- **фібриляція передсердь**, якщо пероральна антикоагуляція протипоказана; або у ситуаціях високого ризику в комбінації з антикоагулянтом.

Інші антитромбоцитарні препарати, такі як **епопростенол** (PGI₂; див. розд. 18), мають спеціальні клінічні показання до застосування (наприклад, при гемодіалізі чи гемофільтрації, розд. 29, або при легеневої гіпертензії, розд. 23).

для місцевого вивільнення плазміну (рис. 25.10). Плазмін – це трипсиноподібна протеаза, яка розщеплює фібрин, а також фібриноген, фактори II, V і VIII та багато інших білків; все, що виходить у кровообіг, інактивують інгібітори плазміну, зокрема PAI-1 (див. розд. 23), які захищають нас від перетравлення себе зсередини.

Лікарські засоби, що впливають на цю систему, посилюють або пригнічують фібриноліз (**фібринолітичні** та **антифібринолітичні** препарати відповідно).

ФІБРИНОЛІТИКИ

На рис. 25.10 узагальнено взаємодію фібринолітичної системи з коагуляційним каскадом та активацією тромбоцитів, а також продемонстровано дію лікарських засобів, які це модифікують. Кілька фібринолітичних (тромболітичних) препаратів застосовують у клінічній практиці, переважно для реканалізації закупорених арте-

рій у пацієнтів з гострим інфарктом міокарда¹¹ або інсультом, рідше у пацієнтів із небезпечним для життя венозним тромбозом або легеневою емболією.

Стрептокіназа – це екстрагований із культури гемолітичних стрептококів білок – активатор плазміногену. При внутрішньовенному введенні він зменшує смертність при гострому інфаркті міокарда, і цей сприятливий ефект доповнює дію аспірину (див. рис. 25.8). Його дію блокують антитіла, що з'являються через 4 або більше днів після початкової дози: повторювати його застосування не можна після закінчення цього терміну¹².

Альтеплаза та **дутеплаза** є одно- та дво- ланцюговим рекомбінантними tPA відповідно. Вони виявляють вищу активність до плазміногену, зв'язаного з фібрином, ніж до плазміногену в плазмі, і тому їх вважають «селективними до тромбів». Рекомбінантні tPA не є антигенними і можуть застосовуватися в пацієнтів з підозрою на наявність антитіл до стрептокінази. Через короткий період напіввиведення їх потрібно вводити у вигляді внутрішньовенних інфузій. **Ретеплаза** схожа на розглянуті вище тромболітики, але має триваліший період напіввиведення, що уможливорює болюсне її введення. Вона доступна для клінічного застосування при інфаркті міокарда.

НЕБАЖАНІ ЕФЕКТИ І ПРОТИПОКАЗАННЯ

Основною небезпекою всіх фібринолітичних засобів є кровотечі, зокрема шлунково-кишкові кровотечі та геморагічний інсульт. Серйозні випадки таких кровотеч можна лікувати за допомогою **транексмової кислоти** (див. с. 395), свіжої плазми або факторів згортання крові. Стрептокіназа може спричиняти алергічні реакції та підвищення температури тіла. Стрептокіназа спричиняє сплеск утворення плазміну, генеруючи кініни (див. розд. 18), і може викликати артеріальну гіпотензію за цим механізмом.

Протипоказаннями до застосування тромболітичних препаратів є активні внутрішні кровотечі, геморагічні цереброваскулярні захворювання, геморагічні діатези, вагітність, неконтрольована артеріальна гіпертензія, інвазивні процедури, при яких гемостаз є важливим, та нещодавня травма – у тому числі енергійна серцево-легенева реанімація.

¹¹ Фібринолітичні препарати нині не так широко використовують при гострому інфаркті міокарда, оскільки багато медичних закладів у всьому світі надають невідкладну допомогу шляхом ангіопластики (заблоковану артерію ідентифікують методом ангіографії, відкривають балонним катетером і за потреби тримають відкритою за допомогою стента, розд. 22). Найголовніше – якомога швидше розкрити тромбовану артерію. Якщо наявне обладнання дає змогу зробити це механічним способом, це принаймні так само добре, як використання фібринолітичного препарату. Для лікування гострого інсульту також запроваджують хірургічну внутрішньоартеріальну тромбектомію.

¹² Препарат, який застосовують один раз протягом життя!

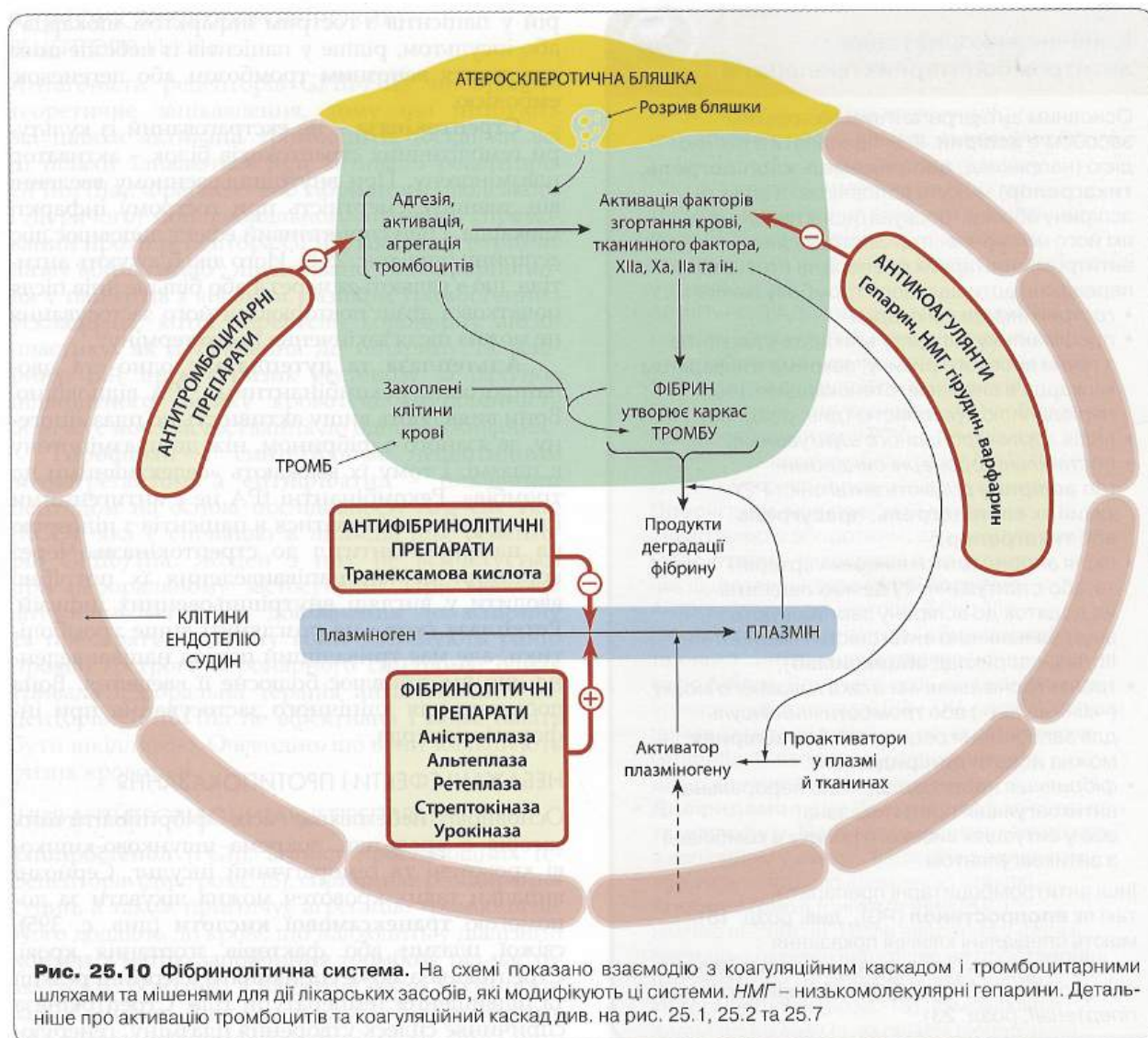


Рис. 25.10 Фібринолітична система. На схемі показано взаємодію з коагуляційним каскадом і тромбоцитарними шляхами та мішенями для дії лікарських засобів, які модифікують ці системи. НМГ – низькомолекулярні гепарини. Детальніше про активацію тромбоцитів та коагуляційний каскад див. на рис. 25.1, 25.2 та 25.7

КЛІНІЧНЕ ВИКОРИСТАННЯ

Кілька великих плацебо-контрольованих досліджень у пацієнтів з інфарктом міокарда переконливо показали, що фібринолітичні препарати знижують смертність, якщо їх дають у межах 12 год від початку симптомів, і що раніше їх вводять, то кращим є результат. Подібні міркування стосуються їх застосування при ішемічному інсульті. Бажаним є сканування для виключення геморагічного інсульту, хоча в невідкладній ситуації це не завжди можливо. Доступні фібринолітичні лікарські засоби в комбінації з аспірином забезпечують подібну або меншу користь, ніж та, яку досягають за допомогою механічних (переважно ангіопластичних) процедур розблокування кровотоку. Інші способи клінічного використання фібринолітичних препаратів перелічено у відповідному блоці.

Фібриноліз та лікарські препарати, що його модифікують

- Фібринолітичний каскад ініціюється одночасно з коагуляційним каскадом, унаслідок чого в тромбі утворюється плазмін, який розщеплює фібрин.
- Утворенню плазміну з його попередника плазміногену сприяють різні препарати, наприклад **стрептокіназа** і тканинні активатори плазміногену (tPA), такі як **альтеплаза, дутеплаза та ретеплаза**. Більшість з них призначають у формі інфузії; ретеплазу можна вводити у формі болюсної ін'єкції.
- Деякі лікарські засоби (наприклад **транексамова кислота**) інгібують фібриноліз.

Клінічне використання фібринолітичних препаратів



Основними фібринолітичними препаратами є **стрептокіназа** та тканинні активатори плазміногену (tPA), наприклад **альтеплаза**.

- Основне показання до застосування – гострий інфаркт міокарда, в межах 12 год від початку симптомів (що раніше, то краще!).
- Іншими показаннями до використання є:
 - гострий ішемічний інсульт у межах 3 год від появи симптомів (tPA) в обстежених пацієнтів (для виключення пацієнтів з геморагічним інсультом);
 - очищення тромбованих шунтів і канюль;
 - гостра артеріальна тромбоемболія;
 - небезпечний для життя тромбоз глибоких вен та легенева емболія (стрептокіназу вводять негайно).

АНТИФІБРИНОЛІТИЧНІ ТА ГЕМОСТАТИЧНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Транексамова кислота пригнічує активацію плазміногену і тим самим запобігає фібринолізу. Препарат можна вводити перорально або внутрішньовенно. Застосовують транексамову кислоту для лікування різних станів, при яких є кровотеча або ризик її виникнення, наприклад кровотеча після простатектомії або видалення зубів, при менорагіях (надмірних менструальних крововтратах) та при небезпечних для життя кровотечах після прийому тромболітичних лікарських засобів. Її також призначають пацієнтам з рідкісним (орфаним) захворюванням – спадковим набряком Квінке.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Згортання крові та антикоагулянти

- Bah, A., Carrell, C.J., Chen, Z.W., et al., 2009. Stabilization of the E* form turns thrombin into an anticoagulant. *J. Biol. Chem.* 284, 20034–20040. (Профіль антикоагулянта, індукований мутацією гена тромбіну, зумовлений стабілізацією неактивної форми тромбіну (E*), що вибірково переходить в активну форму (E) після зв'язування тромбомодуліну та С-білка.)
- Hirsh, J., O'Donnell, M., Weitz, J.L., 2005. New anticoagulants. *Blood* 105, 453–463. (Оглядова стаття про межі можливостей наявних антикоагулянтів, антагоністів вітаміну К та гепаринів, що зумовили розробку нових антикоагулянтних препаратів.)
- Koenig-Oberhuber, M.F., 2016. New antiplatelet drugs and new oral anticoagulants V. *Br. J. Anaesth.* 117 (Suppl. 2), ii74–ii84.
- Martin, F.A., Murphy, R.P., Cummins, P.M., 2013. Thrombomodulin and the vascular endothelium: insights into functional, regulatory, and therapeutic aspects. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 304 (12), H1585–H1597.
- Shearer, M.J., Newman, P., 2008. Metabolism and cell biology of vitamin K. *Thromb. Haemost.* 100, 530–547. (Огляд.)

Ендотелій, тромбоцити та антитромбоцитарні препарати

- Chew, D.P., Bhatt, D., Sapp, S., et al., 2001. Increased mortality with oral platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonists: a meta-analysis of phase III multicenter trials. *Circulation* 103, 201–206.
- COMMIT Collaborative Group, 2005. Addition of clopidogrel to aspirin in 45 852 patients with acute myocardial infarction: randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 366, 1607–1621. (Клопидогрель знижував сукупний ризик смерті, інфаркту міокарда або інсульту та окремо показник смертності; див. коментар у тому самому виданні: Sabatine, M.S., pp. 1587–1589.)
- Goodman, T., Ferro, A., Sharma, P., 2008. Pharmacogenetics of aspirin resistance: a comprehensive systematic review. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 66, 222–232. (Про генетичний зв'язок між молекулярним варіантом P1A1/A2 та резистентністю до аспірину в здорових осіб, при цьому ефект зменшується за наявності серцево-судинних захворювань.)

- Patrono, C., Collier, B., FitzGerald, G.A., et al., 2004. Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness, and side effects. *Chest* 126, 234S–264S.
- Wallentin, L., Becker, R.C., Budaj, A., et al., 2009. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 361, 1045–1057.
- Wiviott, S.D., Braunwald, E., McCabe, C.H., et al., 2007. For the TRITON-TIMI 38 Investigators. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N. Engl. J. Med.* 357, 2001–2015. (Прасугрель знижував кількість випадків ішемії включно з тромбозом стента, але збільшував ризик масивної кровотечі, зокрема летальної. Показники загальної смертності суттєво не відрізнялись між групами пацієнтів.)

Клінічні та загальні аспекти

- Aster, R.H., 1995. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 332, 1374–1376. (Лаконічна та зрозуміла редакційна стаття; див. також супровідний документ, с. 1330–1335.)
- Diener, H., Cunha, L., Forbes, C., et al., 1996. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J. Neurol. Sci.* 143, 1–14. (Дипіридамола із повільним вивільненням (200 мг двічі на день) мав однакову ефективність з аспірином (25 мг двічі на день), а ефекти аспірину та дипіридамола були адитивними.)
- Goldhaber, S.Z., 2004. Pulmonary embolism. *Lancet* 363, 1295–1305.
- Kyrle, P.A., Eichinger, S., 2005. Deep vein thrombosis. *Lancet* 365, 1163–1174.
- Levine, M., 1995. A comparison of low-molecular-weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N. Engl. J. Med.* 334, 677–681. (Зроблено висновок, що НМГ можна безпечно та ефективно застосовувати вдома; це має потенційно дуже важливі наслідки для догляду за пацієнтами.)
- Markus, H.S., 2005. Current treatments in neurology: stroke. *J. Neurol.* 252, 260–267.

26

Гемопоетична система
та лікування анемії

СТИСЛИЙ ВИКЛАД РОЗДІЛУ

У цьому розділі узагальнено різні види анемії, спричинені дефіцитом поживних речовин, пригніченням функції кісткового мозку або посиленням руйнування еритроцитів, та висвітлюються основні гематологічні засоби, що використовуються для їх лікування. Ми розглянемо гемопоетичні фактори росту для еритроцитів та лейкоцитів, а також два препарати (гідроксикарбамід і екулізумаб), які використовуються при лікуванні, відповідно, серпоподібно-клітинної анемії і пароксизмальної нічної гемоглобінурії.

ВСТУП

У цьому розділі ми стисло охарактеризуємо систему кровотворення та різні типи анемії унаслідок крововтрати, дефіциту поживних речовин, пригнічення функції кісткового мозку або посиленого руйнування еритроцитів (гемолітичні анемії). Нестача харчових речовин: заліза, вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти – є загальним і поширеним явищем, і більша частина розділу присвячена цим гематологічним засобам (тобто поживним речовинам, необхідним для здорового гемопоезу, та супутнім препаратам). Лікування багатьох форм депресії кісткового мозку в основному підтримувальне, але застосовуються і гемопоетичні фактори росту (зокрема епоетини – препарати природного гормону еритропоєтину), особливо у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, вони коротко висвітлюються, як і інші гемопоетичні фактори, відомі як колонієстимулювальні фактори (КСФ), які використовуються для збільшення кількості циркулювальних білих кров'яних клітин. Лікування гемолітичних анемії в основному підтримувальне, але ми виокремлюємо два препарати (гідроксикарбамід та екулізумаб), клінічно корисні при двох конкретних гемолітичних розладах.

ГЕМОПОЕТИЧНА СИСТЕМА

Основними складниками системи кровотворення є кров, кістковий мозок, лімфатичні вузли та тимус, а також селезінка, печінка й нирки як важливі допоміжні органи. Кров складається з формених елементів (еритроцитів і тромбоцитів) та плазми. У цьому розділі йдеться в основному про еритроцити, які виконують

основну функцію перенесення кисню. Їх можливості перенесення кисню залежать від вмісту гемоглобіну. Найважливішим місцем утворення еритроцитів у дорослих є кістковий мозок, тоді як селезінка забезпечує їх руйнування. Час життя еритроцитів зазвичай становить близько 120 днів, а втрата еритроцитів у здорових дорослих – близько 2×10^{10} клітин на день – точно збалансована за рахунок вироблення нових клітин. Печінка зберігає вітамін B₁₂ і бере участь у процесі розщеплення гемоглобіну, що виділяється при руйнуванні еритроцитів. Нирки виробляють еритропоєтин, гормон, який стимулює продукування еритроцитів і застосовується при анемії, обумовленій хронічною хворобою нирок (розд. 30), а також (як відомо) у спорті (розд. 59). КСФ регулюють вироблення лейкоцитів і використовуються також при лікуванні (наприклад, для підтримки лікування хворих на гематологічні злоякісні пухлини, які проходять хіміотерапію; розд. 57). Тромбопоєтин, що виробляється печінкою та нирками, стимулює утворення тромбоцитів; здійснювались спроби розробити його для терапевтичного використання – про це коротко згадується далі. Препарати, що застосовуються для лікування лейкозів, злоякісних уражень попередників лейкоцитів, описано в розд. 57.

ВИДИ АНЕМІЇ

Анемія характеризується зниженим вмістом гемоглобіну в крові. Це може спричиняти втомлюваність, але, особливо якщо стан хронічний, вона може бути безсимптомною. Часто причинами є втрата крові внаслідок менструацій, медикаментозної терапії (наприклад, з використанням аспірину чи інших нестероїдних протизапальних препаратів; розд. 27) або патологічні процеси, такі як карцинома товстої кишки або (особливо в країнах, що розвиваються) паразитарна інвазія (розд. 56). Вагітність та виношування дитини – стан, що супроводжується значними фізіологічними витратами запасів заліза. Є кілька різних типів анемії, виокремлених на основі показників розміру еритроцитів і вмісту гемоглобіну та мікроскопічного дослідження пофарбованого мазка крові:

- гіпохромна, мікроцитарна анемія (невеликі еритроцити з низьким вмістом гемоглобіну; спричинена хронічною крововтратою, що призводить до дефіциту заліза);

- макроцитарна анемія (великі еритроцити, зменшення їх кількості);
- нормохромна нормоцитарна анемія (зменшення кількості еритроцитів нормального розміру, кожен з яких має нормальний вміст гемоглобіну);
- змішані варіанти.

Подальший аналіз може включати визначення концентрації феритину, заліза, вітаміну B₁₂ і фолієвої кислоти в сироватці крові та мікроскопічне дослідження мазків кісткового мозку. Це дає змогу більш точно з діагностичного погляду групувати анемії за:

- дефіцитом поживних речовин, необхідних для кровотворення, найголовніші з яких:
 - залізо;
 - фолієва кислота та вітамін B₁₂;
 - піридоксин і вітамін С.
- депресією кісткового мозку, яка зазвичай спричинена:
 - токсичністю лікарських засобів (наприклад, протипухлинні препарати, **клозапін**);
 - опроміненням, зокрема променевою терапією;
 - захворюванням кісткового мозку (наприклад, ідіопатична апластична анемія, лейкемія);
 - зниженням вироблення еритропоєтину або реагування на нього (наприклад, хронічна ниркова недостатність, ревматоїдний артрит, СНІД);
- надмірним руйнуванням еритроцитів (гемолітична анемія), що має багато причин, зокрема *гемоглобінопатії* (такі як серпоподібно-клітинна анемія), побічні реакції на лікарські засоби та порушені імунні реакції.

ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ

Використання гематологічних засобів часто є лише доповненням до лікування основної причини анемії – наприклад у разі операції у зв'язку з раком товстої кишки (поширена причина дефіциту заліза) – або до антигельмінтозних препаратів для пацієнтів з анкілостомозом (частою причиною анемії у деяких регіонах Африки та Азії; розд. 56). Іноді лікування полягає у припиненні застосування лікарських засобів, наприклад нестероїдного протизапального препарату, який спричиняє втрату крові з органів травлення (розд. 27).

ЗАЛІЗО

Залізо є перехідним металом з двома важливими властивостями, що відповідають його біологічній ролі, а саме його здатності до декількох ступенів окиснення та утворення стабільних координаційних комплексів.

В організмі чоловіка, що важить 70 кг, міститься близько 4 г заліза, 65 % якого циркулює

в крові у вигляді гемоглобіну. Приблизно половина залишку зберігається в печінці, селезінці та кістковому мозку переважно у вигляді *феритину* та *гемосидерину*. Залізо в цих молекулах доступне для синтезу гемоглобіну. Решта, недоступна для синтезу гемоглобіну, міститься в міоглобіні, цитохромах та різних ферментах.

Розподіл і оборот заліза в організмі середньостатистичного дорослого чоловіка наведено в табл. 26.1 та на рис. 26.1. Відповідні показники у жінок приблизно на 45 % менші. Оскільки біль-

Таблиця 26.1 Розподіл заліза в організмі у здорового чоловіка, вагою 70 кг

Білок	Тканина	Вміст заліза (мг)
Гемоглобін	Еритроцити	2600
Міоглобін	М'язи	400
Ферменти печінки (цитохром, тканинна каталаза, гуанілліциклаза та ін.)		25
Трансферин	Плазма і позаклітинна рідина	8
Феритин і гемосидерин	Печінка	410
	Селезінка	48
	Кістковий мозок	300

(Дані: Jacobs, A., Worwood, M., 1982. Ch. 5. In: Hardisty, RM, Weatherall, DJ (Eds). Blood and its Disorders. Blackwell Scientific, Oxford)

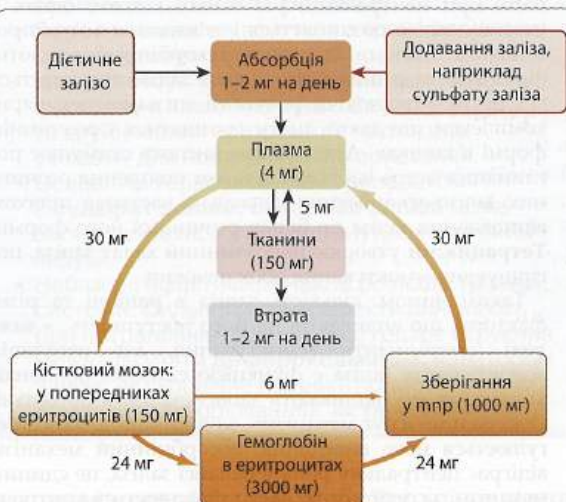


Рис. 26.1 Поширення та обіг заліза в організмі. Цифри над стрілками вказують середню кількість, що передається щодня. Перенесення 6 мг з попередників еритроцитів у фагоцити репрезентує перервані клітини, які не перетворюються на функціональні еритроцити. ттп – мононуклеарні фагоцити (переважно в печінці, селезінці та кістковому мозку)

ша частина заліза в організмі є частиною гемоглобіну, найбільш очевидний клінічний наслідок дефіциту заліза – анемія, і єдине показання для застосування заліза – лікування або профілактика залізодефіцитної анемії.

Гемоглобін складається з чотирьох субодиниць білкового ланцюга (глобінів), кожна з яких містить один гемовий фрагмент. Гем утворюється з тетрапірольного порфіринового кільця, що містить залізо (Fe^{2+}). Кожна група гемів може нести одну молекулу кисню, яка оборотно пов'язана з Fe^{2+} та залишком гістидину в глобіновому ланцюзі. Це оборотне зв'язування є основою транспортування кисню.

ОБОРОТ І БАЛАНС ЗАЛІЗА

Нормальна добова потреба в залізі становить близько 5 мг для чоловіків і 15 мг для дітей і жінок під час менструації. Вагітній потрібно заліза від 2 до 10 разів більше, ця кількість необхідна через потреби плоду та підвищені потреби матері¹. Стандартний раціон у Західній Європі забезпечує 15–20 мг заліза на день, переважно з м'ясом. Залізо у м'ясі зазвичай наявне у вигляді гему, і близько 20–40 % гемового заліза доступне для поглинання.

▼ Люди пристосовані поглинати гемове залізо. Вважається, що однією з причин, чому сучасні люди мають проблеми з підтримкою балансу заліза (у світі налічується 500 млн осіб з дефіцитом заліза), є те, що перехід від полювання до вирощування зерна 10 000 років тому зумовив виведення зернових культур, які містять мало корисного заліза, замінюючи м'ясо в раціоні. Негемове залізо в продуктах харчування в основному перебуває у тривалентному стані, і його потрібно перетворити на двовалентне залізо для поглинання. Солі заліза мають низьку розчинність при нейтральній рН тонкої кишки; однак у шлунку залізо розчиняється і зв'язується з мукопротеїновим носієм. За участі аскорбінової кислоти, фруктози та різних амінокислот залізо відривається від носія, утворюючи розчинні низькомолекулярні комплекси, що дають змогу залишатися у розчинній формі в кишках. Аскорбінова кислота стимулює поглинання заліза частково шляхом утворення розчинних залізо-аскорбатних хелатів, а частково шляхом відновлення заліза до більш розчинної його форми. **Тетрациклін** утворює нерозчинний хелат заліза, погіршуючи всмоктування обох речовин.

Таким чином, кількість заліза в раціоні та різні фактори, що впливають на його доступність, – важливі детермінанти всмоктування, але регуляція всмоктування заліза є функцією слизової оболонки кишок, на яку впливають запаси заліза в організмі. Оскільки не існує механізму, за допомогою якого регулюється його виведення, абсорбційний механізм відіграє центральну роль у балансі заліза, це єдиний механізм, за допомогою якого здійснюється контроль заліза в організмі.

Всмоктування заліза відбувається в дванадцятипалій кишці та верхній частині тонкої кишки і є двостадійним процесом, що включає погли-

нання через щіточкову облямівку в слизових клітинах з подальшим перенесенням у плазму. Другий етап, який обмежує швидкість, залежить від енергії. Гемове залізо в раціоні поглинається як неушкоджений гем, а негемове залізо виділяється в слизових клітинах під дією гемоксидази. Воно поглинається у неперетвореному стані. Усередині клітини двовалентне залізо окиснюється до тривалентного, яке зв'язується з внутрішньоклітинним носієм – трансферіноподібним білком. Потім залізо або зберігається у клітині слизової оболонки як **феритин** (якщо запаси заліза в організмі великі), або передається в плазму (якщо запаси заліза малі).

▼ Залізо надходить у плазму, зв'язану з *трансферіном*, β -глобуліном з двома ділянками зв'язку тривалентного заліза. Ділянки зв'язування зазвичай насичені приблизно лише на 30 %. Плазма містить 4 мг заліза в будь-який час, але добовий оборот становить близько 30 мг (див. рис. 26.1). Більша частина заліза, яке потрапляє в плазму, направляється до мононуклеарних фагоцитів після деградації старих еритроцитів. Кишкове всмоктування та мобілізація заліза зі сховищ є незначними. Більша частина заліза, яка щодня залишає плазму, використовується для синтезу гемоглобіну попередниками еритроцитів (еритробластами). Вони мають рецептори, які зв'язують трансферин, попередньо захопивши залізо, яке з ним надійшло.

Залізо зберігається у двох формах: розчинний феритин та нерозчинний *гемосидерин*. Феритин наявний у всіх клітинах, мононуклеарних фагоцитах печінки, селезінки та кісткового мозку, що містять особливо високі концентрації. Він також є у плазмі. Попередник феритину, *апоферитин*, – білок з молекулярною масою 450 000, що складається з 24 однакових поліпептидних субодиниць, які закривають порожнину, в котрій може зберігатися до 4500 атомів заліза. Апоферитин поглинає двовалентне залізо, окиснює його та відкладає тривалентне залізо в свою серцевину. У цій формі він утворює феритин, основну форму зберігання заліза, в якій залізо є найбільш доступним. Тривалість життя цього звантаженого залізом білка становить лише кілька днів. Гемосидерин – це деградована форма феритину, в якій агрегуються залісні ядра кількох молекул феритину після часткового розпаду зовнішніх білкових оболонок. Залізо не є найбільш розчинним з металів, отже, його потреба – зв'язуватися з трансферіном (при перенесенні по організму) та феритином для використання всередині клітин (феритин міститься переважно всередині клітин, але може бути і в плазмі, функціонуючи для транспортування заліза в клітини). Феритин у плазмі містить дуже мало заліза, оскільки дві третини відкладень заліза в організмі перебуває в еритроцитах, в організмі більше феритину, ніж вільного незв'язаного заліза. Повільний оборот заліза, що всмоктується з їжі й переноситься в організмі за допомогою трансферину, а потім зберігається у клітинному сховищі феритином, означає, що більша частина загального корисного заліза міститься в еритроцитах, і їх швидкий обмін є основним джерелом звільненого заліза. Однак залізо, зв'язане з феритином у плазмі крові, перебуває в рівновазі з феритином, що зберігається в клітинах, і його концентрація в плазмі крові (норма 40–100 нг/мл) є клінічно корисним показником загальних запасів заліза в організмі, оскільки значення нижче ніж 40 нг/мл сигналізує про незначний дефіцит заліза, незважаючи на нормальний гемоглобін,

¹ Кожна вагітність «коштує» матері 680 мг заліза, що еквівалентно 1300 мл крові, через потреби плоду плюс потреби в збільшеному об'ємі крові та крововтрати при пологах.

морфологію еритроцитів, концентрацію заліза в сироватці крові та насиченість трансферину, значення нижче як 20 та 10 нг/мл сигналізує про середню та тяжку анемію відповідно. Організм не має засобів для активного виведення заліза. Невелика кількість залишає організм через клітини слизової оболонки, що містять феритин, а ще менша вивільняється з жовчю, потом та сечею. Загалом щодня втрачається близько 1 мг. Тому баланс заліза критично залежить від механізму активного всмоктування в слизовій оболонці кишок. На це поглинання впливають запаси заліза в організмі, але точний механізм цього контролю не визначений. Баланс заліза наведено на рис. 26.1. Оскільки еритроцити містять приблизно 0,6 мг заліза на мл крові, втрата лише декількох мілілітрів крові на добу істотно збільшує потребу в залізі з їжі.

ПРИЗНАЧЕННЯ ЗАЛІЗА

Залізо зазвичай призначають перорально, наприклад у вигляді **сульфату заліза**. Інші солі для вживання всередину – це **сукцинат заліза**, **глюконат** або **фумарат**.

Парентеральне введення заліза (наприклад, **декстран заліза**, **сахароза заліза**) може знадобитися особам, в яких перорально вжите залізо не засвоюється через синдром порушення всмоктування або внаслідок хірургічних втручань, або запальних станів органів травлення. Цей шлях введення також застосовується у пацієнтів, які не переносять пероральні препарати, та пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю або з анемією, спричиненою хіміотерапією, які отримують лікування еритропоєтином (див. с. 402–403). Декстран заліза можна вводити шляхом глибоких внутрішньом'язових ін'єкцій або повільної внутрішньовенної інфузії; сахароза заліза вводиться шляхом повільної внутрішньовенної інфузії. Невелика початкова доза дається з огляду на ризик анафілактоїдної реакції.

Небажані ефекти

Небажані ефекти перорального введення заліза є дозозалежні і включають нудоту, спазми в животі та діарею. Парентерально введене залізо може спричиняти анафілактоїдні реакції (розд. 58). Залізо є важливою поживною речовиною для кількох патогенів, однак викликає занепокоєння те, що надмірна кількість заліза може погіршити клінічний перебіг інфекції. З цієї причини під час зараження зазвичай уникають лікування залізом.

Гостра токсичність заліза, переважно у маленьких дітей, які проковтнули схожі на цукерки привабливі кольорові таблетки, що містять залізо, може привести до серйозного некротизувального гастриту з блюванням, кровотечею і проносом, а потім циркуляторним колапсом.

Перевантаження залізом

Хронічна токсичність заліза, або перевантаження залізом, виникає при хронічних гемолітичних анеміях, що потребують частого переливання крові, таких як *таласемія* (велика група генетичних порушень синтезу ланцюга глобіну) та *гемохроматоз* (генетичне захворювання, спричинене

Клінічне застосування солей заліза



Лікування залізодефіцитної анемії, яка може бути спричинена:

- *хронічною крововтратою* (наприклад, при менорагії, анкілостомозі, ракові товстої кишки);
- *підвищеною потребою в залізі* (наприклад, під час вагітності та в ранньому дитинстві);
- *нестачею їжі* (рідко у розвинених країнах);
- *неадекватним всмоктуванням* (наприклад, після гастроектомії або при таких захворюваннях, як целиакія, коли слизова оболонка кишок пошкоджена внаслідок імунологічної непереносимості пшеничного білка глютену).

Залізо



- Залізо важливе для синтезу гемоглобіну, міоглобіну, цитохромів та інших ферментів.
- Для всмоктування у травному тракті необхідно, щоб тривалентне залізо (Fe^{3+}) перетворилось на двовалентне (Fe^{2+}).
- Абсорбція передбачає активне транспортування у клітини слизової оболонки дванадцятипалої та тонкої кишок (верхнього відділу клубової кишки), звідки залізо може транспортуватися в плазму та/або зберігатися внутрішньоклітинно у вигляді феритину.
- Загальний вміст заліза в організмі контролюється виключно всмоктуванням; при дефіциті заліза в плазму транспортується більше, ніж зберігається як феритин у слизовій оболонці товстої кишки.
- Втрата заліза відбувається переважно внаслідок відшарування клітин слизової оболонки, що містять феритин.
- Залізо в плазмі зв'язується з трансферином і використовується переважно для еритропоезу. Частина зберігається у вигляді феритину в інших тканинах. Залізо зі старих та зруйнованих еритроцитів надходить у плазму для повторного використання.
- Основним терапевтичним препаратом є **сульфат заліза**; **сахароза заліза** може застосовуватися у вигляді внутрішньовенної інфузії.
- Небажані ефекти включають розлади травної системи. Сильні токсичні ефекти виникають при потрапленні великих доз; гостре отруєння можна лікувати **дефероксаміном**, хелатором заліза, як і хронічне перевантаження залізом при таких захворюваннях, як таласемія.

накопиченням заліза внаслідок його підвищеного поглинання, що призводить до пошкодження печінки, островців Лангерганса, суглобів та шкіри)².

² «Бронзовий діабет» – хронічне перевантаження залізом лікується повторними кровопусканнями, один із небагатьох випадків застосування нині цього, колиш майже універсального, «засобу»; також поліцитемія вірусна (спричинена мутаціями еритроїдних попередників, що посилюють їх проліферацію).

Лікування гострої та хронічної токсичності заліза передбачає використання хелаторів заліза, таких як **дефероксамін**. Ці препарати утворюють комплекс із тривалентним залізом, яке, на відміну від незв'язаного, виводиться із сечею. Дефероксамін не всмоктується з кишківника. Для лікування хронічного перевантаження залізом (наприклад при таласемії) його потрібно вводити у вигляді повільної підшкірної інфузії кілька разів на тиждень. При гострому передозуванні заліза – дефероксамін вводиться внутрішньом'язово або внутрішньовенно (а також внутрішньоплунково для секвестрації неабсорбованого заліза). **Деферипрон** – це пероральний хелатор заліза, що всмоктується, застосовується як альтернативне лікування перевантаження залізом у пацієнтів із великою таласемією, які не можуть приймати дефероксамін. Агранулоцитоз та інші патологічні зміни крові небезпечні потенційними побічними ефектами. **Деферасірокс** подібний, але може спричинити шлунково-кишкові кровотечі.

ФОЛІЄВА КИСЛОТА ТА ВІТАМІН В₁₂

Вітамін В₁₂ і фолієва кислота є важливими складовими раціону людини, необхідними для синтезу ДНК і, отже, для проліферації клітин. Їх біохімічні дії взаємозалежні (див. блок, с. 403), і лікування фолієвою кислотою коригує деякі, але не всі особливості дефіциту вітаміну В₁₂. Дефіцит вітаміну В₁₂ або фолієвої кислоти впливає на тканини зі швидким оборотом клітин, зокрема кісткового мозку, але дефіцит вітаміну В₁₂ також спричиняє важливі нейрональні розлади, що не коригуються (або навіть можуть ускладнюватися) застосуванням фолієвої кислоти. Дефіцит будь-якого вітаміну зумовлює *мегалобластний гемопоєз*, при якому відбувається невпорядкований еритробластний та дефектний еритропоєз у кістковому мозку. У кістковому мозку з'являються великі аномальні попередники еритроцитів, кожен із високим співвідношенням РНК/ДНК унаслідок зменшення синтезу ДНК. Аномальні еритроцити, що циркулюють («макроцити» – тобто великі еритроцити), – це великі тендітні клітини, часто спотворені за формою. Помірна лейкопенія і тромбоцитопенія (тобто низький вміст лейкоцитів і тромбоцитів) зазвичай супроводжують анемію, а ядра поліморфноядерних лейкоцитів (ПМЛ) структурно аномальні (гіперсегментовані – як молоді ПМЛ, які дозрівають). Ці ядра набувають «пелюстки» у формі дискретних опуклостей, що призводить до гіперсегментації в дозрілих клітинах. Ядра мегалобластів – попередників макроцитарних еритроцитів у пацієнтів з дефіцитом В₁₂ або фолієвої кислоти функціонально асинхронні та слабоактивні порівняно з ядрами клітин низьким вмістом гемоглобіну. Неврологічні розлади, спричинені дефіцитом вітаміну В₁₂, включають периферійну нейропатію та деменцію, а також

*підгостру комбіновану дегенерацію*³ спинного мозку. Дефіцит фолієвої кислоти внаслідок певної дієти, особливо в період підвищеної потреби (наприклад, під час вагітності – особливо важливо через зв'язок між дефіцитом фолієвої кислоти та дефектами нервової трубки у дитини (див. розд. 58) або через хронічний гемоліз у пацієнтів з гемоглобінопатіями, такими як *серпоподібна-клітинна анемія* – див. с. 405). Однак дефіцит вітаміну В₁₂ зазвичай зумовлений зниженням всмоктуванням (див. с. 401).

ФОЛІЄВА КИСЛОТА

Деякі аспекти структури та метаболізму фолатів розглядаються в розд. 51 та 57, оскільки декілька важливих антибактеріальних та протипухлинних препаратів є антиметаболітами, які перешкоджають синтезу фолатів у мікроорганізмах або клітинах пухлини. Печінка та зелені овочі є багатими джерелами фолієвої кислоти (також відомої як вітамін В₉). Організм здорової невагітної дорослої людини потребує її щодня близько 0,2 мг на добу, але під час вагітності потреба в ній збільшується. Розвиток здорової нервової системи плода, зокрема, вимагає достатньої кількості фолієвої кислоти в харчуванні матері, інакше її дефіцит призводить до дефектів цього розвитку.

Механізм дії

Результатом відновлення фолієвої кислоти, яке каталізоване *дигідрофолатредуктазою* у дві стадії, є *дигідрофолат* (FH₂) і *тетрагідрофолат* (FH₄), кофактори, які переносять метильні групи (1-вуглецеві перенесення) у кілька важливих метаболічних шляхів. FH₄ є важливим для синтезу ДНК через його роль як фактора у синтезі пуринів та піримідинів. Це також необхідно для реакцій, що беруть участь у метаболізмі амінокислот.

FH₄ важливий для перетворення дезоксиурідилату монофосфату (DUMP) в монофосфат дезокситимідилату (DTMP). Ця реакція обмежує швидкість синтезу ДНК у ссавців і каталізує тимідилатсинтезу з FH₄, що діє як донор метилу.

Фармакокінетичні аспекти

Терапевтично фолієва кислота призначається всередину і всмоктується в клубовій кишці. Метил-FH₄ – це форма, в якій фолієва кислота зазвичай переноситься в кров і яка потрапляє в клітини. Він не активний до тих пір, поки не буде деметильований унаслідок вітамін-В₁₂-залежної реакції (див. с. 401). Фолат потрапляє в гепатоцити та клітини кісткового мозку шляхом активного транспортування. У клітинах фолієва кислота відновлюється і формується, перш ніж перетворитися в активну форму поліглутамату. **Фолінова кислота**, синтетичний FH₄, набагато швидше перетворюється у форму поліглутамату.

³ «Комбінована», оскільки задіяні і бічні, і спинні стовпи, що спричиняє як рухові, так і сенсорні симптоми.

Клінічне застосування фолієвої кислоти та вітаміну B₁₂ (гідроксокобаламіну)

Фолієва кислота (вітамін B₉)

- Лікування мегалобластної анемії внаслідок дефіциту фолієвої кислоти, що може бути спричинено:
 - неправильним харчуванням (поширеним серед алкозалежних);
 - синдромом мальабсорбції;
 - прийманням ліків (наприклад **фенітоїну**).
- Лікування або запобігання токсичності від **метотрексату**, антагоніста фолієвої кислоти (див. розд. 27 та 57).
- Профілактично в осіб, яким загрожує небезпека розвитку дефіциту фолієвої кислоти, наприклад:
 - вагітних жінок та до зачаття (особливо якщо є ризик розвитку вроджених вад);
 - недоношених дітей;
 - пацієнтів з тяжкими хронічними гемолітичними анеміями, включаючи гемоглобінопатії (наприклад серпоподібно-клітинна анемія).

Вітамін B₁₂ (гідроксокобаламін)

- Лікування **перніціозної анемії** та інших станів, пов'язаних з дефіцитом вітаміну B₁₂.
- Профілактично після хірургічних операцій з видалення ділянок продукування внутрішнього фактора (шлунк) чи абсорбції вітаміну B₁₂ (термінальний відділ клубової кишки).

Небажані ефекти

Небажані наслідки не виникають навіть при великих дозах фолієвої кислоти – за винятком лише наявності дефіциту вітаміну B₁₂, коли можливо, що введення фолієвої кислоти може посилити анемію, одночасно збільшуючи неврологічне ураження. Тому важливо визначити, чи мегалобластна анемія спричинена дефіцитом фолієвої кислоти чи вітаміну B₁₂, і відповідно лікувати.

ВІТАМІН B₁₂

Вітамін B₁₂, який також називають кобаламіном, коригує перніціозну анемію. Препарат вітаміну B₁₂, який використовується клінічно, – **гідроксокобаламін**, отриманий з культивованих мікроорганізмів. Основні харчові джерела – м'ясо (також печінка, де він зберігається), яйця і молочні продукти. Для активності кобаламіни мають бути перетворені в **метилкобаламін** (метил-B₁₂) або **5'-дезоксіаденозилкобаламін** (ado-B₁₂). Середньоевропейський раціон містить 5–25 мкг вітаміну B₁₂ на добу, а добова потреба становить 2–3 мкг. Для абсорбції необхідний **внутрішній фактор** (глікопротеїн, що виділяється парієтальними клітинами шлунка). Вітамін B₁₂ у поєднанні із внутрішнім фактором поглинається активним транспортом у межовій частині клубової кишки. Здоровий шлунок виділяє великий надлишок внутрішнього фактора, але у пацієнтів з перніці-

озною анемією (аутоімунний розлад, при якому атрофується слизова оболонка шлунка) або після повної гастректомії запас внутрішнього фактора недостатній для підтримання всмоктування вітаміну B₁₂ протягом тривалого часу. Хірургічне видалення термінального відділу клубової кишки, наприклад у разі лікування хвороби Крона (див. розд. 31), також може погіршити абсорбцію B₁₂.

Вітамін B₁₂ переноситься в плазмі шляхом зв'язування з білками, які називаються **транскобаламінами**. Він зберігається в печінці, загальна кількість в організмі становить близько 4 мг. Цей запас настільки великий порівняно з добовою потребою, що якщо абсорбція вітаміну B₁₂ раптово припиняється – як після повної гастректомії – потрібно 2–4 роки, щоб виявилися ознаки його дефіциту.

Механізм дії

- ▼ Вітамін B₁₂ необхідний у людей для двох основних біохімічних реакцій.

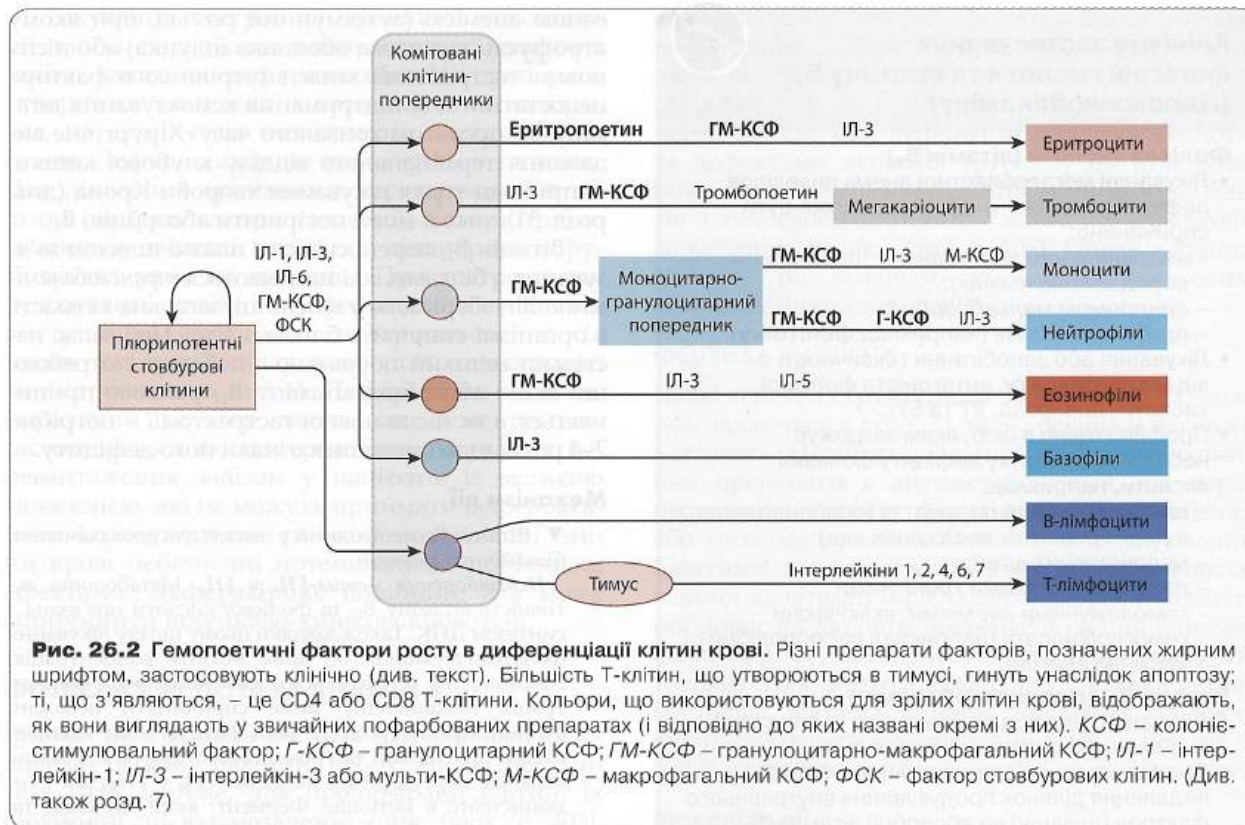
Перетворення метил-FH₄ у FH₄. Метаболічна активність вітаміну B₁₂ та фолієвої кислоти пов'язана з синтезом ДНК. Також завдяки цьому шляху лікування фоліатом/вітаміном B₁₂ може знизити концентрацію гомоцистеїну в плазмі. Оскільки підвищена концентрація гомоцистеїну може спричиняти небажані судинні ефекти (розд. 24, табл. 24.1), це може мати наслідки для терапії та громадського здоров'я. Реакція включає перетворення як метил-FH₄ у FH₄, так і гомоцистеїну в метіонін. Фермент, який здійснює це (**гомоцистеїн-метіонінметилтрансфераза**), потребує вітаміну B₁₂ як кофактора та метилу-FH₄ як донора метилу. Метильна група з метил-FH₄ переноситься спочатку до B₁₂, а потім до гомоцистеїну з утворенням метіоніну. Таким чином, дефіцит вітаміну B₁₂ вловлює фолат у неактивній формі метил-FH₄, тим самим виснажуючи коферменти фолієвої кислоти і поліглутамату, необхідні для синтезу ДНК. Залежний від вітаміну B₁₂ синтез метіоніну також впливає на синтез коферментів поліглутамату фолату за додатковим механізмом. Кращим субстратом для синтезу поліглутамату є форміл-FH₄, і для перетворення FH₄ у форміл-FH₄ потрібен донор форміату, такий як метіонін.

Ізомеризація метилмалоніл-КоА до сукциніл-КоА. Ця ізомеризація є реакцією, частиною шляху, за яким пропіонат перетворюється в сукцинат. За цією схемою холестерин, жирні кислоти з непарним ланцюгом, деякі амінокислоти та тимін можуть бути використані для глюконеогенезу або для виробництва енергії за допомогою циклу трикарбонових кислот (TCA). Коезим B₁₂ (ado-B₁₂) є важливим кофактором, тому КоА накопичується при дефіциті вітаміну B₁₂. Це спотворює структуру синтезу жирних кислот у нервовій тканині та може бути основою нейропатії при дефіциті вітаміну B₁₂.

Введення вітаміну B₁₂

З терапевтичною метою вітамін B₁₂ використовується як **гідроксокобаламін**, і зазвичай вводиться ін'єкційно⁴, оскільки, як пояснювалося вище,

⁴ Принаймні в англосаксонських країнах; у Франції дуже великі дози вітаміну B₁₂ призначаються всередину з метою досягнення достатнього всмоктування для терапевтичної ефективності, незважаючи на відсутність внутрішнього фактора. Кожен із цих методів є значно кращим, ніж споживання величезних кількостей сирої печінки, передбачене «дієтою печінки» Мінота та Мерфі 1925 р. Яким би поганим не був смак вітаміну B₁₂, він все ж таки кращий за це!



дефіцит вітаміну B_{12} переважно є наслідком порушення всмоктування. Пацієнтам із перніціозною анемією потрібна терапія протягом усього життя з введенням ін'єкцій кожні 3 міс. після навантажувальної дози. Гідроксокобаламін не спричиняє небажаних наслідків.

ГЕМОПОЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОСТУ

Кожні 60 с людина повинна генерувати близько 120 млн гранулоцитів і 150 млн еритроцитів, а також численні мононуклеарні клітини і тромбоцити⁵. Клітини, відповідальні за цю надзвичайну продуктивність, походять від відносно невеликої кількості самовідновлюваних плюрипотентних стовбурових клітин, закладених під час ембріогенезу. Підтримка кровотворення потребує балансу між самооновленням стовбурових клітин, з одного боку, і диференціюванням у різні типи клітин крові, з іншого боку. Факторами, що беруть участь у контролі цієї рівноваги, є *гемопоетичні фактори росту*, які спрямовують поділ і дозрівання наступників цих клітин за вісьмома можливими лініями розвитку (рис. 26.2). Ці цитокінові фактори росту є сильнодійними глікопротеїнами, які впливають у концентраціях від 10^{-12} до 10^{-10} моль/л. Вони містяться в плазмі в базальних умовах у дуже низьких концентра-

ціях, але при стимуляції їх концентрація може зростати протягом годин у 1000 разів і більше. *Еритропоетин* регулює лінію еритроцитів і сигналом для його виробництва є крововтрата та/або низький вміст кисню в тканинах. КСФ регулюють мієлоїдні відділи ліній білих клітин, і головним стимулом для їх вироблення є інфекція (див. також розд. 7).

Рекомбінантний еритропоетин (*епоетин*)⁶ і рекомбінантний гранулоцитарний фактор (*філграстим, ленограстим, пегфілграстим*) застосовують клінічно (див. далі). *Тромбопоетин* був виготовлений у рекомбінантній формі, але є ризики його впливу на прогресування пухлини (він активує на поверхні клітини білок, який є продуктом онкогена), і він може бути пов'язаним з тяжкими імунологічно опосередкованими побічними ефектами. Деякі інші гемопоетичні фактори росту (наприклад, інтерлейкін-3, інтерлейкін-5 та інші цитокіни) охарактеризовано в розд. 7.

ЕРИТРОПОЕТИН

Еритропоетин – це глікопротеїн, що продукується в юкстатубулярних клітинах нирок, а також у макрофагах; він стимулює клітини – попередники еритроїдів до проліферації та генеруван-

⁵ Це весь ваш геном, ретельно відтворений щонайменше на 200 млн нових клітин крові – наші тіла справді чудові машини.

⁶ Перший терапевтичний засіб, вироблений за допомогою рекомбінантної технології компанією «Амген» у 1989 р., став величезним комерційним успіхом, що сповіщав про появу біотехнологічної галузі, хоча і з певними тривожними моментами (див. рис. 26.3).

Вітамін В₁₂ і фолієва кислота



Як вітамін В₁₂, так і фолієва кислота необхідні для синтезу ДНК. Дефіцит їх особливо впливає на еритропоез, спричиняючи макроцитну мегалобластну анемію.

Фолієва кислота (вітамін В₉)

- Фолієва кислота активно поглинається клітинами, і за допомогою дигідрофолатредуктази відновлюється тетрагідрофолат (FH₄). Потім додаються глутамати.
- Поліглутамат фолієвої кислоти є кофактором (носієм одновуглецевих одиниць) при синтезі пуринів і піримідинів (особливо тимідилату).

Вітамін В₁₂ (гідроксокобаламін)

- Вітамін В₁₂ потребує внутрішнього фактора (глікопротеїну), що секретується парієтальними клітинами шлунка, для абсорбції в межевій частині клубової кишки.
- Зберігається в печінці.
- Це потрібно для:
 - перетворення метил-FH₄ (неактивної форми FH₄) в активний форміл-FH₄, який після поліглутамації є кофактором у синтезі пуринів та піримідинів;
 - ізомеризації метилмалоніл-КоА до сукциніл-КоА.
- Дефіцит найчастіше виникає при перніціозній анемії внаслідок порушення абсорбції, спричиненого нестачею внутрішнього фактора шлунка. Це призводить до неврологічних захворювань, а також анемії.
- При лікуванні перніціозної анемії вітамін В₁₂ вводять ін'єкційно кожні три місяці.

ня еритроцитів (див. рис. 26.2). Рекombінантні еритропоетини людини виробляються в культивованих клітинах ссавців (оскільки їх фармакокінетичні властивості критично залежать від ступеня глікозилювання, посттрансляційної модифікації, що трапляється у ссавців, але не настільки передбачувано в бактеріальних клітинах) і використовуються для лікування анемії, спричиненої дефіцитом еритропоетину, наприклад у пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок, СНІД або раком. Епоетин (рекомбінантний людський) існує у декількох формах (альфа, бета, тета та дзета). Період напіввиведення з плазми крові становить близько 5 год, вводять ін'єкційно три рази на тиждень. **Дарбепоетин**, гіперглікозилювана форма, має довший період напіввиведення і може вводитися рідше – кожні 1–4 тиж.; **метоксиполіетиленгліколь-епоетин бета** – ще один препарат з тривалим періодом напіввиведення. Епоетин та дарбепоетин вводять внутрішньовенно або підшкірно, реакція стає більшою після підшкірної ін'єкції та швидшою після внутрішньовенної ін'єкції.

Термін патентного захисту епоетинів добігає кінця (наприклад оригінальний **Procrit**), а перші

«біоподібні» продукти отримали ліцензію (наприклад, **Binocrit** та **Retacrit** у 2017 та 2018 роках). На відміну від ситуації з маломолекулярними хімічними структурами, де критерії біоеквівалентності відносно несуперечливі (розд. 9), біологічно вироблені макромолекули можуть помітно відрізнятися, мабуть, незначними змінами у виробництві і мають багато можливостей утворювати імунологічно різні продукти під час культивування клітин.

Небажані ефекти

Загальними є тимчасові грипоподібні симптоми. Артеріальна гіпертензія також часто трапляється і може спричинити енцефалопатію з головним болем, дезорієнтацією та іноді судомами. Може виникати дефіцит заліза, оскільки його потрібно більше для посиленого еритропоезу. В'язкість крові зростає зі збільшенням гематокриту (частки крові, яку займають еритроцити), підвищуючи ризик тромбоутворення, особливо під час діалізу. Відомо про руйнівне хронічне захворювання «чиста червона аплазія» (PRCA), пов'язане із синтезом нейтралізуючих антитіл, спрямованих проти еритропоетину, які інактивують ендогенний гормон, а також рекомбінантний продукт (Berns, 2013). Це спричинило велике занепокоєння з непрямыми наслідками у вигляді контролю якості партій біологічних препаратів і дотично – ліцензування біоподібних продуктів.

▼ До 1998 р. було опубліковано лише три випадки PRCA у зв'язку з лікуванням епоетином. Того року у відповідь на занепокоєння щодо передачі губкоподібної енцефалопатії великої рогатої худоби («хвороба божівільної корови») було змінено форму провідного бренду, а альбумін людської сироватки (який використовувався для стабілізації продукту) був замінений полісорбатом-80 та гліцином. Захворюваність PRCA різко зросла, до 2002 р. було зафіксовано близько 250 випадків, багато з пацієнтів померли або стали повністю залежними від переливання крові. Значну частину було проліковано лікарським засобами із новим складом. Механізм, через який виробничі зміни призвели до зміни імуногенності, залишається предметом дискусій (Locatelli et al., 2007), але упаковки та зберігання були змінені в 2003 р., з тих пір захворюваність на PRCA знизилася (див. рис. 26.3). Мораль полягає в тому, що імуногенність непередбачувана і може бути спричинена незначними, здавалося б, змінами у виробництві чи зберіганні (Kuhlmann & Marre, 2010).

Клінічне застосування

Дефіцит заліза або фолієвої кислоти повинен бути усунений перед початком лікування. Часто потрібні парентеральні препарати заліза (див. с. 400). Необхідно контролювати і підтримувати гемоглобін у межах 10–12 г/дл, щоб уникнути небажаних ефектів, описаних раніше. Можуть застосовуватися стимулятори еритроцитів, але існують серйозні серцево-судинні та тромболітичні побічні реакції, які можуть спричинити смертність. Клінічне застосування епоетину описано далі в блоці.

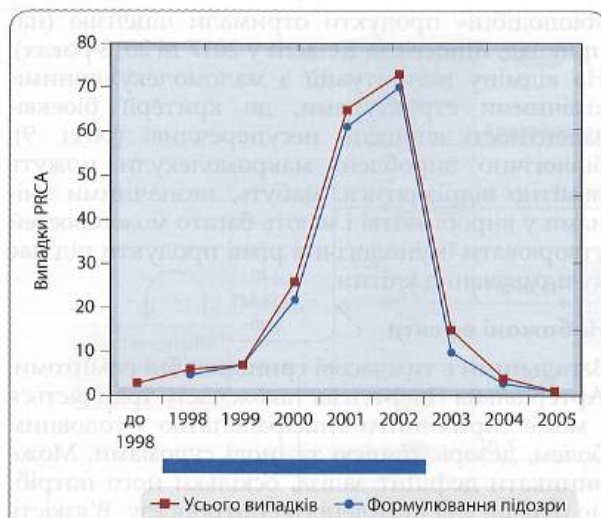


Рис. 26.3 Захворюваність на чисту аплазію червоних клітин (PRCA) у зв'язку із запровадженням у 1998 р. зміненого препарату провідного виробника епоетину. Захворюваність помітно зросла, і підозрілий склад (синій) становив майже всі випадки, які були позитивними щодо антиеритропоетинних антитіл (червоний); формулювання та вказівки щодо його введення та зберігання були знову змінені у 2003 році з різким подальшим зниженням PRCA. Період, коли використовувалася підозріла рецептура, позначається синім прямокутником. (Перемальовано з: Kuhlmann & Marre, 2010)

КОЛОНІЄСТИМУЛЮВАЛЬНІ ФАКТОРИ

КСФ – цитокіни, які стимулюють утворення колоній зрілих лейкоцитів, що спостерігаються в культурі тканин. Вони не лише стимулюють певні клітини-попередники до проліферації (див. рис. 26.2), але також зумовлюють незворотну диференціацію. Клітини-попередники, що відповідають, мають мембранні рецептори для специфічних КСФ та можуть експресувати рецептори для більш ніж одного фактора, що спричиняє спільну взаємодію між факторами.

Гранулоцитарний КСФ продукується переважно моноцитами, фібробластами та ендотеліальними клітинами і контролює розвиток нейтрофілів, збільшуючи їх проліферацію та дозрівання, стимулюючи їх вивільнення з басейнів зберігання кісткового мозку та посилюючи їх функцію. Рекombінантні форми (філграстим, який не є глікозильованим, і глікозильований ленограстим) використовуються з лікувальною метою. Пегфілграстим – це похідний філграстиму, кон'югований з поліетилєнглїколем («пегільованим»), що має наслідком збільшення тривалості дії.

Тромбопоетин, що виробляється в печінці та нирках, стимулює проліферацію та дозрівання мегакаріоцитів з утворенням тромбоцитів. Рекombінантний тромбопоетин був спокусливою, але жахливо оманливою терапевтичною метою. Тромбоцитопенія є передба-

Гемопоетичні фактори росту



Еритропоетин

- Регулює вироблення червоних клітин.
- Призначається внутрішньовенно, підшкірно, внутрішньочеревно.
- Може спричинити тимчасові грипоподібні симптоми, артеріальну гіпертензію, дефіцит заліза та підвищену в'язкість крові.
- Випускається у формі епоетину для лікування пацієнтів з анемією, спричиненою хронічною нирковою недостатністю.
- Гранулоцитарний колонієстимулювальний фактор.
- Стимулює попередників нейтрофілів.
- Випускається у формі **філграстиму**, **пегфілграстиму** або **ленограстиму**; призначають парентерально.

Клінічне застосування епоетину



- Анемія хронічної ниркової недостатності.
- Анемія під час хіміотерапії раку.
- Профілактика анемії, яка виникає у недоношених дітей (використовуються неконсервовані інгредієнти, оскільки бензиловий спирт, що застосовується як консервант, пов'язаний зі смертельним токсичним синдромом у новонароджених).
- Збільшення виходу аутологічної крові перед її здачею.
- Анемія СНІДу (посилюється зидовудином).

Клінічне застосування колонієстимулювальних факторів

Колонієстимулювальні фактори використовуються в спеціалізованих центрах:

- Для зменшення тяжкості/тривалості нейтропенії, спричиненої цитотоксичними препаратами:
 - під час інтенсивної хіміотерапії, що потребує аутологічної трансплантації кісткового мозку;
 - після трансплантації кісткового мозку.
- Для збору клітин-попередників.
- Для збільшення кількості зібраних клітин-попередників *ex vivo* перед їх повторною інфузією.
- У разі стійкої нейтропенії при термінальній стадії ВІЛ-інфекції.
- При апластичній анемії.

чуваною і обмежує багато токсичних хіміотерапевтичних режимів в онкології (розд. 57), а також є засобом для пом'якшення цих процедур. Рекombінантний тромбопоетин, здавалося б, – логічна відповідь на цю потребу, був виготовлений і збільшив кількість тромбоцитів у здорових добровольців та пацієнтів з легкою тромбоцитопенією, спричиненою хіміотерапією. Але в ранніх дослідженнях на здорових добровольцях повторні дозування пегільовано-

го продукту спричиняли появу нейтралізуючих антитіл і, отже, тривалу тромбоцитопенію (Li et al., 2001; див. матеріал про досвід використання еритропоєтину – рис. 26.3). Мають місце тонкі відмінності між біологічними препаратами та природними посередниками, які можуть призвести до дуже серйозних імунологічних побічних ефектів. **Ельтромбопаг** (невелика молекула агоніста, яку вводять перорально) і **роміпlostим** (димеризований аналог злитого білка, який пов'язує та активує тромбопоєтинові рецептори, що працюють через шлях JAK/STAT, вводять підшкірно) – це агоністи тромбопоєтину, схвалені для лікування пацієнтів з ідіопатичною тромбоцитопенічною пурпурою (ІТП), які не реагували на інші терапевтичні методи, такі як спленектомія; ельтромбопаг також використовується для збільшення кількості тромбоцитів у пацієнтів з апластичною анемією.

Призначення та небажані ефекти

Філграстим та ленограстим вводять підшкірно або шляхом внутрішньовенної інфузії. Пегфілграстим вводять підшкірно. Шлунково-кишкові ефекти, гарячка, біль у кістках, міалгія та висип є визнаними несприятливими ефектами; менш поширені ефекти включають легеневі інфільтрати і збільшення печінки або селезінки.

ГЕМОЛІТИЧНА АНЕМІЯ

Анемія, пов'язана зі збільшенням руйнування еритроцитів, може виникати внаслідок генетичних (наприклад, серпоподібно-клітинної хвороби, таласемії, пароксизмальної нічної гемоглобінурії) або різноманітних негенетичних причин, таких як аутоімунні реакції, інфекції та побічні реакції на ліки, зокрема гемоліз.

▼ **Серпоподібно-клітинна анемія** спричинена мутацією гена, який кодує β-глобіновий ланцюг гемоглобіну, внаслідок чого відбувається заміщення однієї амінокислоти. Ненормальний гемоглобін (гемоглобін S) може полімеризуватися при дезоксигенації, змінюючи фізичні властивості еритроцитів (які деформуються у форму серпа, звідси і назва) і можливі пошкодження клітинних мембран. Це може блокувати мікроциркуляцію, спричиняючи хворобливі кризи, а гемоліз може зменшити доступність оксиду азоту (розд. 21), що призводить до несприятливих серцево-судинних ефектів, які спостерігаються, коли виснаження NO позаклітинним гемоглобіном зумовлює гострі гіпертонічні реакції, внаслідок зазвичай масивного гемолізу (Schaer et al., 2013). Полімеризація та тяжкість захворювання помітно знижуються, коли наявні інші форми гемоглобіну (A та F).

Пароксизмальна нічна гемоглобінурія (ПНГ) – рідкісна і раніше резистентна до терапії форма гемолітичної анемії, спричинена клональним розширенням гемопоетичних стовбурових клітин із соматичними мутаціями, які перешкоджають утворенню глікофосфатидилінозитолу (ГФІ), який закріплює багато білків на поверхні клітини, роблячи клітину чутливою

до опосередкованого комплементом гемолізу. Окрім анемії, пацієнти з ПНГ страждають на інші розлади, включаючи тромбоз, напади болю в животі та легеневу гіпертензію (розд. 23).

ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГЕМОЛІТИЧНИХ АНЕМІЙ

Гідроксикарбамід (також відомий як **гідроксисечовина**) є цитотоксичним препаратом, який протягом десятиліть застосовувався для зниження рівня еритроцитів і тромбоцитів у пацієнтів зі *справжньою поліцитемією* (мієлопроліферативним розладом, що особливо уражає еритроцити) або для лікування хронічного мієлолейкозу. Він додатково застосовується при серпоподібно-клітинній хворобі та зменшує частоту хворобливих кризів (Charache et al., 1995; Wang et al., 2011; Weatherall, 2011).

Механізм дії

Гідроксикарбамід пошкоджує синтез ДНК, пригнічуючи *рибонуклеотидредуктазу*, специфічну для S-фази (розд. 6). Він збільшує циркулювальний гемоглобін F і знижує гемоглобін S. Метаболізм гідроксикарбаміду спричиняє збільшення рівня оксиду азоту, який може сприяти його позитивному впливу при серпоподібно-клітинній анемії. Один із його корисних ефектів – зменшення патологічних кризів, що може бути пов'язано з протизапальною дією, вторинною щодо його цитотоксичного впливу.

Призначення та небажані ефекти

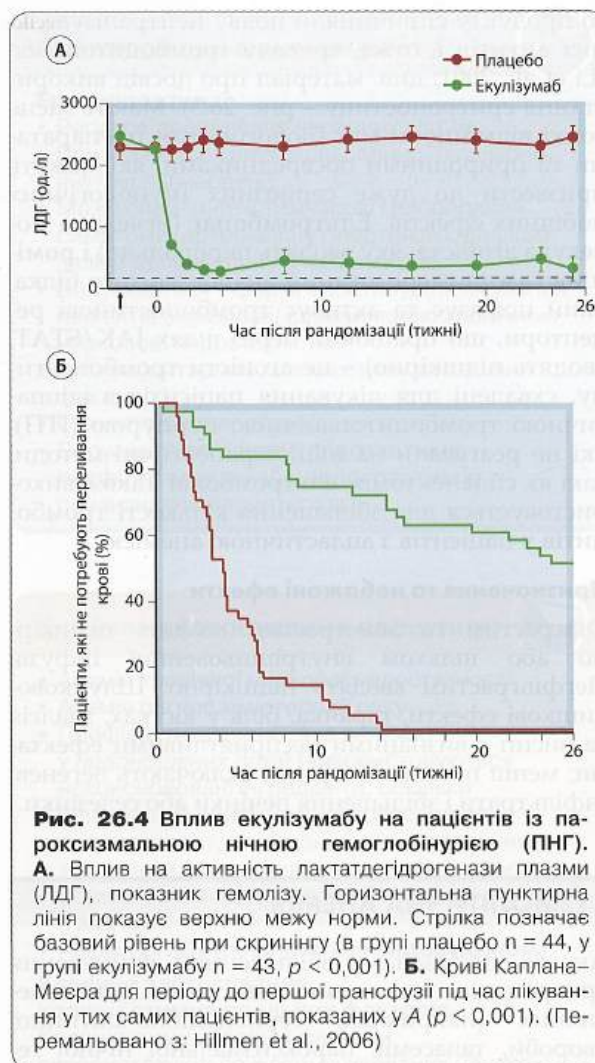
Гідроксикарбамід вживають всередину один раз на день із меншою початковою дозою, ніж яка використовується для лікування злоякісних захворювань; зменшені дози застосовують у пацієнтів із порушенням функції нирок. Проводиться моніторинг рівня крові та гемоглобіну F і відповідно регулюється доза. Після стабілізації, лікування можна продовжувати нескінченно довго.

Мієлосупресія, нудота та висип – найпоширеніші негативні наслідки. Дослідження на тваринах продемонстрували тератогенність та потенційні несприятливі ефекти на сперматогенез. При застосуванні для лікування злоякісних захворювань підвищується ризик повторної злоякісної пухлини, але цього не спостерігалося при лікуванні пацієнтів із серпоподібно-клітинною хворобою.

Екулізумаб, ліцензований для лікування пароксизмальної нічної гемоглобінурії, є гуманізованим моноклональним антитілом, яке блокує термінальний білок комплементу C5 (розд. 18). За результатами подвійного сліпого контрольованого дослідження у 87 пацієнтів, які лікувались екулізумабом, різко зменшився гемоліз та потреба у переливанні крові протягом 6 міс. лікування (рис. 26.4). Перед лікуванням пацієнтам необхідно зробити щеплення проти менінгоко-

кової інфекції. Екулізумаб вводять внутрішньовенною інфузією щотижня протягом 4 тиж., а потім приблизно кожні 2 тиж. Серйозні побічні ефекти включають інфекцію, особливо менінгококову, але вона спостерігається рідко. Частими побічними ефектами є головний біль та біль у спині.

При більшості форм гемолітичної анемії лікування є симптоматичним (наприклад знеболення при хворобливих кризах у пацієнтів із серпоподібно-клітинною хворобою) та підтримувальним (наприклад, необхідно брати до уваги рідинний баланс, кисневу терапію, перевантаження заліза, забезпечення достатньої кількості фолієвої кислоти та підтримку збільшення обміну еритроцитів при застосуванні антибіотиків та імунізації). Гостра гемолітична анемія, пов'язана з аутоантитілами, може відповідати на лікування глюкокортикоїдами (розд. 34).



СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ТА РЕКОМЕНДОВАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

Загальні питання

- Fishbane, S., 2009. Erythropoiesis-stimulating agent treatment with full anemia correction: a new perspective. *Kidney Int.* 75, 358–365.
- Fishman, S.M., Christian, P., West, K.P., 2000. The role of vitamins in the prevention and control of anaemia. *Public Health Nutr.* 3, 125–150.
- Kurzrock, R., 2005. Thrombopoietic factors in chronic bone marrow failure states: the platelet problem revisited. *Clin. Cancer Res.* 11, 1361–1367. (Повільний прогрес, див. нижче: Li et al.)

Залізо і дефіцит заліза

- Andrews, N.C., 1999. Disorders of iron metabolism. *N. Engl. J. Med.* 341, 1986–1995.
- Provan, D., Weatherall, D., 2000. Red cells, II: acquired anaemias and polycythaemia. *Lancet* 355, 1260–1268.
- Toh, B.H., van Driel, I.R., Gleeson, P.A., 1997. Pernicious anaemia. *N. Engl. J. Med.* 337, 1441–1448. (Імунпатогенез перніціозної анемії; відмінні показники.)

ЕРО та чиста аплазія червоних клітин

- Berns, J.S., 2013. Pure red cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. <http://www.uptodate.com/contents/pure-red-cell-aplasia-a-due-to-anti-erythropoietin-antibodies>.

- Kuhlmann, M., Marre, M., 2010. Lessons learned from biosimilar epoietins and insulins. *Br. J. Diab. Vasc. Dis.* 10, 90–97.
- Locatelli, F., Del Vecchio, L., Pozzoni, P., 2007. Pure red-cell aplasia «epidemic» – mystery completely revealed? *Perit. Dial. Int.* 27 (Suppl. 2), S303–S307.

Колонієстимулювальні фактори

- Lieschke, G.J., Burges, A.W., 1992. Granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (Вартість уваги, всебічний огляд.)
- Mohle, R., Kanz, L., 2007. Hematopoietic growth factors for hematopoietic stem cell mobilization and expansion. *Semin. Hematol.* 44, 193–202.

Гемолітичні анемії

- Charache, S., Terrin, M.L., Moore, R.D., et al., 1995. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle-cell anemia. *N. Engl. J. Med.* 332, 1317–1322. (Важливі рандомізовані, контрольовані дослідження, що свідчать про ефективність та безпеку спостереження в середньому протягом 21 місяця.)
- Hillmen, P., Young, N.S., Schubert, J., et al., 2006. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* 355, 1233–1243. (Екулізумаб є ефективною терапією ПНГ.)

- Schaer, D.J., Buehler, P.W., Alayash, A.I., Belcher, J.D., Vercellotti, G.M., 2013. Hemolysis and free hemoglobin revisited: exploring hemoglobin and heme scavengers as a novel class of therapeutic proteins. *Blood* 121, 1276–1284.
- Wang, W.C., Ware, R.E., Miller, S.T., et al., 2011. for the BABY HUG investigators. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet* 377, 1663–1672. (Орієнтирне дослідження у немовлят.)

Weatherall, D.J., 2011. Hydroxycarbamide for sickle-cell anaemia in infancy. *Lancet* 377, 1628–1630. (Гарна стаття про передумови та механізм дії гідроксикарбаміду.)

Тромбопоетин і тривала тромбоцитопенія

- Li, J., Yang, C., Xia, Y., et al., 2001. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 98, 3241–3248.