

УДК 616.5-02:(616.16+616-005.2)

НОВІ МОЖЛИВОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ ПРЯМИХ АНТИКОАГУЛЯНТІВ

І.Я.Возняк

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Ключові слова: гепарин, фармакологічні властивості, запалення, псоріаз.

Вступ. У 80-х роках XIX століття І.П. Павлов виявив у крові речовину, яка сповільнювала згортання крові, і перший довів печінкову природу її походження. Лише через 35 років професор кафедри фізіології Вільям Хауел дав завдання своєму студентові Джею Макліну вивчити тромбoplastичну активність людського організму. Маклін розпочав дослідження ліпоїдів-фосфатидів печінки (гепар-фосфатиди) та серця (куорин). Вивчаючи гепар-фосфатиди, студент помітив, що вони не лише не пришвидшують процес згортання крові, а навпаки мають антикоагуляторні властивості. Виділену із печінки бика речовину Хауел назвав гепарином (від лат. *hepar*). У подальших дослідженнях шведських учених Холмгренна і Віландера було показано, що гепарин синтезується особливими клітинами печінкових капілярів — клітинами Ерліха — і є природним антикоагулянтом. З дня свого відкриття, у 1916 році, гепарин став цікавою для вивчення речовиною. За своєю природою, гепарин – глікозаміноглікан (ГАГ), який складається з олігосахаридних одиниць, що повторюються та зв'язані з загальним білковим ядром. Довжина полісахаридних одиниць ендогенного гепарину різна, а, отже, молекулярна маса також коливається в межах від 3000 до 40000 дальтон. Середня молекулярна маса «комерційних» гепаринів, що використовуються в якості лікарських середників, коливається у більш вузьких межах – від 12000 до 16000 дальтон. В останні роки була виділена група низькомолекулярних гепаринів. Низькомолекулярні гепарини мають ряд фізіологічних переваг над стандартним гепарином:

краще запобігання новому утворенню тромбіну внаслідок більшого пригнічення фактора Ха, краща передбачувана кінетика, менше зв'язування з протеїнами, менша активація тромбоцитів, нижча частота гепариніндукованої тромбоцитопенії, відсутність необхідності контролю активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ). Перша властивість гепарину, що стала відома людству, – це його здатність продовжувати процес згортання крові, активуючи антитромбін III та ліпопротеїніпазу. Ці властивості гепарину призвели до його широкого використання в якості антикоагулянта, та, нажаль, мало уваги приділялося вивченню та подальшому використанню інших біологічних властивостей даного ГАГ. Дана ситуація докорінно змінилася впродовж останніх років. Вченими доведено, що гепарин має широкий спектр біологічних ефектів, включаючи виражений протизапальний ефект [2, 6, 9, 10]. Протизапальна властивість гепарину підтверджена дослідженнями хворих на ревматоїдний артрит [9, 10] та бронхіальну астму [2, 7], окрім цього кілька клінічних досліджень (Dwarakanath AD, Yu LG, Brookes C, Pryce D, Rhodes JM) продемонстрували протизапальну здатність гепарину в лікуванні виразкового коліту в профілактичних дозах [4, 8]. В ході експериментів доведено, що гепарин пригнічує процес активації лейкоцитів та зменшує їхню міграцію у вогнища запалення. Науковці (Salas A, Sans M, Soriano A, et al) представили результати досліджень *in vivo*, що пояснюють механізм протизапальної дії гепарину [7, 15]. Техніка інтравітальної мікроскопії дала можливість безпосередньо спостерігати за “поведінкою” лейкоцитів у мікросудинному руслі в вогнищі запалення.

лення. Взаємодія лейкоцитів з ендотелієм венул розпочинається із міграції активованих лейкоцитів в уражену ділянку, де під дією цитокінів на поверхні ендотелію виділяються селектини, що призводять до сповільнення динаміки руху лейкоцитів – вони “котяться” по поверхні ендотелію; далі фактор активації тромбоцитів, ІЛ-8, селектини з ендотелію потенціюють прикріплення лейкоцитів до стінки судини (фаза початкової адгезії); під впливом хемокінів лейкоцити “прилипають” до ендотелію (фаза адгезії) та трансендотеліальної міграції (проникнення імункомпетентних клітин *per diapedesis* у тканини). Використовуючи цитокіни, фактор некрозу пухлин- α (TNF- α) для ініціації процесу взаємодії лейкоцитів та ендотелію *in vivo*, Salas A. та співавтори визначили, що гепарин пригнічує індуковані фактором некрозу пухлин сповільнення руху, адгезію та трансендотеліальну міграцію лейкоцитів без зміни проникності судинної стінки. Результати висвітлених досліджень підтвердили та розширили дані попередніх робіт, в яких автори (Lever R, Hoult JRS, Page CP) довели здатність гепарину пригнічувати адгезію лейкоцитів до судинної стінки *in vitro* та зменшувати скупчення запального інфільтрату в тканинах у вогнищі запалення [2, 3, 11, 12]. Вивчення механізмів протизапальних властивостей глікозаміногліканів пояснює доцільність застосування даних середників у

терапії дерматозів з аутоімунним та гіперпроліферативним патогенезом, зокрема псоріазу [1, 13, 14]. Вважається, що вперше в дерматології і саме для лікування хворих на псоріаз гепарин був застосований L. Jekel у 1953 році. У вітчизняній літературі перша згадка про застосування гепарину при дерматозі датується 1962 роком. Є.В. Вербенко та співавтори здійснили клінічне дослідження, в рамках якого призначали гепарин в лікуванні резистентних до загальноприйнятих методів лікування хворих на псоріаз, які мали протипокази до цитостатичної та ПУВА - терапії. Результати, отримані в ході даного дослідження показали подовження ремісії у хворих, підтвердили зручність та безпечність гепарину. Слід пам'ятати, що гепарини потенціюють дію медикаментів, які використовуються в терапевтичних схемах лікування псоріазу, а саме цитостатиків та кортикостероїдів. Група дослідників на чолі з Л.І. Богданович призначали гепарин у випадку торпідного перебігу дерматозу; отримані позитивні результати: скорочення термінів лікування. Та, на жаль, у більшості робіт ідеться про лікування незначної кількості пацієнтів, що безперечно вимагає подальшого глибшого вивчення фармакологічних властивостей ГАГ для формування ґрунтовних висновків щодо ефективності даної групи лікарських середників в лікуванні запальних дерматозів, в тому числі псоріазу.

Список літератури

1. И. Н. Бокарев, Л.В. Попова Опыт применения низкомолекулярных гепаринов при лечении тромбоза глубоких вен Журнал «Трудный пациент»/№ 10-2008.
2. Albaugh G, Kann B, Strande L, Vemulapalli P, Hewitt C, Alexander JB. Nicotine induces endothelial TNF- α expression, which mediates growth retardation *in vitro*. J Surg Res. 2001;99:381–384.
3. Baird S.H., Menown I.B., McBrige S.J. et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin following fibrinolytic therapy for acute myocardial infarction // Eur. Heart J. — 2002. -Vol. 23. - P. 267-272.
4. Bazzoni G, Nuñez AB, Mascellani G, Bianchini P, Dejana E, Del Maschio A. Effect of heparin, dermatan sulfate, and related oligo-derivatives on human polymorphonuclear leukocyte functions. J Lab Clin Med. 1992;121:268–275.

5. Brown RA, Allegra L, Matera MG, Page CP, Cazzola M. Additional clinical benefit of enoxaparin in COPD patients receiving salmeterol and fluticasone propionate in combination. *Pulm Pharmacol Ther.* 2006;19:419.
6. Brown RA, Lever R, Jones NA, Page CP. Effects of heparin and related molecules upon neutrophil aggregation and elastase release in vitro. *Br J Pharmacol.* 2003;139:845–853.
7. Diamond MS, Alon R, Parkos CA, Quinn MT, Springer TA. Heparin is an adhesive ligand for the leukocyte integrin Mac-1 (CD11b/CD18) *J Cell Biol.* 1995;130:1473–1482.
8. Dwarakanath AD, Yu LG, Brookes C, Pryce D, Rhodes JM (1995) Sticky neutrophils, pathergic arthritis, and response to heparin in pyoderma gangrenosum complicating ulcerative colitis. *Gut* 37:585–588.
9. Gaffney A, Gaffney P (1996) Rheumatoid arthritis and heparin. *Br J Rheumatol* 35:808.
10. Giraldez R.R., Nicolau J.C., Corbalan R. et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1566-1573.
11. Jones NA, Boswell-Smith V, Lever R, Page CP. The effect of selective phosphodiesterase isoenzyme inhibition on neutrophil function in vitro. *Pulm Pharmacol Ther.* 2005;18:93–101.
12. Lever R, Hoult JRS, Page CP. The effects of heparin and related molecules upon the adhesion of polymorphonuclear leucocytes to vascular endothelium in vitro. *Br J Pharmacol.* 2000;129:533–540.
13. Mantelescot G., Bol-dit-Sollier C., Chibedi D. et al. Comparison of effects on markers of blood cell activation of enoxaparin, dalteparin, and UFH in patients with unstable angina pectoris or non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (the ARMADA study) // *Am. J. Cardiol.* — 2003. — Vol. 91. — P. 925-930.
14. Ranta V, Orpana A, Carpen O, Turpeinen U, Ylikorkala O, Viinikka L. Human vascular endothelial cells produce tumor necrosis factor-alpha in response to proinflammatory cytokine stimulation. *Crit Care Med.* 1999;27:2184–2187.
15. Salas A, Sans M, Soriano A, et al. (2000) Heparin attenuates TNF- α induced inflammatory response through a CD11b dependent mechanism. *Gut* 47:88–96.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЯМЫХ АНТИКОАГУЛЯНТОВ

И.Я.Возняк

В данной работе представлены данные отечественных и зарубежных исследований, в которых наведены механизмы противовоспалительных свойств гликозаминогликанов, объясняющих патогенетическую целесообразность применения данных лекарственных средств в терапии псориаза

NEW POSSIBILITIES OF DIRECT ANTICOAGULANTS

I.Voznyak

The review presents an analysis of the literature data on investigations that show heparin attenuates TNF- α induced inflammatory response, confirm pathogenetic expediency of glycosoaminoglycans in the psoriasis treatment.