

ХЕМОСТАЗА И ТРОМБОЗА ПРИ СЪРДЕЧНО-СЪДОВИ ЗАБОЛЯВАНИЯ

HAEMOSTASIS AND THROMBOSIS IN CARDIOVASCULAR DISEASE



Системата на кръвосъсирване е съвкупността от физиологични механизми, включващи участието на тромбоцити и съдова стена, коагулационната система, фибринолитичната система и системата на естествените инхибитори на съсирване. Нарушението на синхронизирания естествен баланс между прокоагулантната и антикоагулантната система, дължащо се на вродени или придобити фактори, може да доведе до кървене или тромботични заболявания. Антикоагулантните механизми осигуряват контрол на съсирването и при нормални условия превалират над прокоагулантните. Установената през последните години тясна връзка между съсирването на кръвта и възпалението при развитието на съдово заболяване се превърна в централен фокус на клиничните изследвания. Тригер за активиране на съсирването може да бъде хронично възпаление (при атеросклероза, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност), разкъсване на атеросклеротична плака или ерозия (при остър миокарден инфаркт и мозъчен инсулт), застои на кръвния поток (при венозен тромбоемболизъм). Допълнително, взаимодействието между тромбоцитите и клетките на вродения имунитет е решаващ двигател за иницирането на атеросклеротична плака и нейната прогресия, както и на тромботична съдова оклузия. При тромбовъзпалението, взаимното активиране на тромбоцитите и неутрофилите посредством освобождаване на разтворими медиатори и адхезионни молекули, води до образуване на съсирек и съдова оклузия. В повечето случаи на венозна тромбоза активирането на тромбоцитите е по-слабо, отколкото при артериална тромбоза, поради запазената цялост на ендотела и липсата на експозиция на субендотелен извънклетъчен матрикс. Повишеното производство на коагулантни протеини, намаленото производство на антикоагуланти и потискането на фибринолизата са резултати от възпалителни

взаимодействия, които влияят на коагулационната система. Неблагоприятната прогноза е свързана с повишени нива на фибринопептид А, протромбинов фрагмент F1 + 2 и D-димер в случаи на остри коронарни синдроми и венозен тромбоемболизъм. Тези маркери показват началото на коагулационната каскада.

Тромбинът е ключов ензим на коагулацията и медиатор на възпалението. Тромбинът е многофункционална протеаза, която може да иницира редица клетъчни събития чрез активиране на PAR рецепторите (протеаза-активирани рецептори): активиране на тромбоцити, клетъчна адхезия, клетъчна миграция, ангиогенеза, възпаление и апоптоза. Тромбинът причинява ендотелна активация и повишена експресия и/или освобождаване на провъзпалителни протеини, които от своя страна могат да увредят ендотелните клетки, водещи до повишено освобождаване на тромбин. Усилването на първоначалното стъпало на кръвосъсирването чрез образуване на повишено ниво на комплексите тъканен фактор-фактор VIIa, изглежда, също зависи от фактор Ха и тромбина. Инхибиторът на пътя на тъканния фактор (TFPI) е съществен регулатор на съсирването и се образува от ендотела. TFPI е ендегенен серинов протеазен инхибитор, който директно инхибира FXa и FVIIa/TF комплекс. Основната функция на TFPI е да инхибира външния теназен комплекс и да ограничи прокоагулантния външен триггерен механизъм.

С разширяването на познанията относно сложната молекулна и генетична основа на тромбоемболизирания съвременната медицина се насочва към един по-индивидуализиран подход при лечението на отделния пациент. Антитромботичните механизми са в основата на различни групи медикаменти, в терапията и профилактика на тромботични събития при коронарна артериална, мозъчносъдова и периферна артериална болест, предсърдно мъждене, сърдечна недостатъчност, левокамерна дисфункция, имплантиране на сърдечни устройства, електрофизиологична катетърна аблация, транскатетърно клапно протезиране, венозен тромбоемболизъм. Директните орални антикоагуланти, насочени към фактор IIa, фактор Ха и фактор XIa имат за цел да преодолее

ограниченията на витамин К-антагонистите. Те показват подобна или по-добра ефективност, по-нисък риск от кървене и намаляване на системния тромбоемболизъм. Усилията са насочени към разработване на по-ефективна и безопасна комбинирана антитромботична терапия, която да осигури предсказуемо терапевтично подобрене, лесно адаптиране на дозите и бързо начало на действие. Антитромбоцитните средства, насочени към инхибиране на рецептори на тромбоцитната мембрана, намериха широко приложение при различни вътресъдови интервенции. В процес на разработка или ранни клинични проучвания са няколко медикамента, които повлияват сигналните пътища на тромбоцитите. Лабораторните тестове, позволяват все по-надеждно измерване на антикоагулантния и антиагрегантния ефект, при използването на двойни и тройни антитромбозни комбинации, като предоставят сигурност, за да пос-

тигнем намаление на тромботичните събития без повишен риск от кървене.

В обобщение, днес имаме познания за ключа към клетъчните механизми и молекулярни фактори, участващи в коагулационната каскада и фибринолитичната система, както и основните генетични влияния. Продължават да се търсят съвременни подходи за диагностика и откриване на нови лекарства при тромботично събитие, директни орални антикоагуланти, антитромбоцитни медикаменти и фибринолитични средства, които да подобрят терапевтичния индекс. Дискутират се фармакогенетичните фактори, ръководещи индивидуализираното вземане на решения и подобрието на клиничния изход за пациентите.

*Проф. д-р И. Паскалева, дм
Отговорен редактор на броя*