

DOI: 10.33741/3083-6883.43.14

УДК: 616.15–092:615.273: 616.1–08

МОНІТОРИНГ ТА ОЦІНКА СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ ЯК ОСНОВА ЕФЕКТИВНИХ РІШЕНЬ ПРИ ПРИЗНАЧЕННІ АНТИТРОМБОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

Білоусов А. М.¹, Калиниченко Т. О.²

¹ Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

² Державна установа «Національний науковий центр радіаційної медицини, гематології та онкології Національної академії медичних наук України»
Київ, Україна

Анотація

Надзвичайна складність побудови та функції системи згортання крові відображається не тільки на складності вибору способів та засобів її корекції, а й у появі нових викликів перед клініцистами. Зокрема, нещодавній досвід продемонстрував, що під час пандемії COVID-19 до 35% невідкладних госпіталізацій до відділень інтенсивної терапії припадали саме на пацієнтів з тромбоемболічними ускладненнями. На жаль, доводиться констатувати, що профілактичні та терапевтичні методи для системи гемостазу, рекомендовані різними протоколами, мають загальний характер. Більше того, вони вносять дисонанс у клінічну ясність щодо належного використання антикоагулянтів та антиагрегантів і не забезпечують практикуючих лікарів необхідними фундаментальними знаннями для розуміння аспектів клінічної тактики корекції системи гемостазу. Залишаються до кінця не проясненими питання щодо правильності вибору препарату, а також його ефективної дози, розрахунок якої необхідно здійснювати на основі індивідуальних клінічних та лабораторних даних. Також існують труднощі, що пов'язані з визначенням чіткого переліку лабораторних маркерів системи згортання крові, що слід досліджувати у тій чи іншій ситуації, і чи завжди результати досліджень відображають справжню картину наявного гемостазу.

У цій статті коротко окреслено основні аспекти функціонування системи згортання крові, точки застосування та механізми дії основних фармакологічних антикоагулянтних та антиагрегантних засобів. Представлено рекомендації щодо ефективних та практичних методів оцінки стану системи гемостазу.

В основі ефективності корекції системи гемостазу лежить всебічне розуміння гармонійного функціонування всіх її складових, включно з противагами про- та антикоагуляції, точками застосування та механізмами дії як фармакологічних засобів, так і компонентів крові, а також врахування внутрішніх та зовнішніх факторів впливу на гомеостаз системи згортання крові.

Ключові слова: огляд, антикоагулянти, антитромбоцитарні препарати, тромбоз, оцінка гемостазу, регуляція.

MONITORING AND ASSESSMENT OF THE HEMOSTASIS SYSTEM AS THE BASIS FOR EFFECTIVE SOLUTIONS IN THE PRESCRIPTION OF ANTITHROMBOTICAL THERAPY

Bilousov A. N.¹, Kalynychenko T. O.²

¹ Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

² State Institution «National research Center for Radiation Medicine, Hematology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Abstract

The extreme complexity of the structure and function of the blood coagulation system is reflected not only in the difficulty of choosing methods and means of its correction, but also in the emergence of new challenges for clinicians. In particular, recent experience has shown that during the COVID-19 pandemic, approximately one-third of emergency admissions to intensive care units were for patients with thromboembolic complications. Unfortunately, we have to state that the preventive and therapeutic methods for the hemostasis system, recommended by various protocols, are general in nature. Moreover, they introduce dissonance into clinical clarity regarding the appropriate use of anticoagulants and antiplatelet agents and do not provide practicing physicians with the necessary fundamental knowledge to understand aspects of clinical tactics for correcting the hemostasis system. Questions regarding the correct choice of drug, as well as its effective dose, which must be calculated based on individual clinical and laboratory data, remain unclear. There are also difficulties associated with defining a clear list of laboratory markers of the blood coagulation system, with what exactly should be investigated in a particular situation; and with whether the results of the studies always reflect the true picture of the existing hemostasis. This article briefly outlines the main aspects of the blood coagulation system functioning, the application points and action mechanisms of the main pharmacological anticoagulant and antiplatelet agents. Recommendations are presented on effective and practical methods for assessing the hemostasis system state. Conclusion: The effectiveness of hemostasis system correction is based on a comprehensive understanding of the harmonious functioning of all its components, including the counterbalances of pro- and anticoagulation, points of application and action mechanisms of both pharmacological agents and blood components, as well as taking into account internal and external factors influencing the blood coagulation system homeostasis.

Keywords: review, anticoagulants, antiplatelets, thrombosis, hemostasis assessment, regulation.

Вступ. Незважаючи на наявність на ринку широкого спектру засобів для антикоагулянтної та антиагрегантної терапії, порушення системи згортання крові залишається вкрай складною проблемою клінічної практики. Зокрема, одним з прикладів, що ілюструють її серйозність, стала нещодавня пандемія, викликана новою коронавірусною хворобою COVID-19. Так, численний досвід показав, що антикоагулянтна терапія, незважаючи на її практично повсюдне застосування, в цьому разі часто була не ефективною. Її проведення не

дозволяло попередити системну активацію згортання крові та тромботичні ускладнення, що характеризувались високою частотою венозної тромбоемболії, включно з таким загрозливим станом як тромбоемболія легеневої артерії (ТЕЛА) [1-3]. Це призвело до того, що до 35 % пацієнтів з хворобою COVID-19 потребували госпіталізації до відділень інтенсивної терапії (ВІТ). Серед пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ, частота ТЕЛА становила за різними даними від 13,6 % до 26,6 %, незважаючи на отримання антикоагулянтної терапії [4-7]. Згідно з систематичним оглядом та метааналізом, проведеним L. Roncon та ін. на великій вибірці з 7178 хворих на COVID-19, загальна частота ТЕЛА серед госпіталізованих до загальних відділень та ВІТ становила 14,7 % та 23,4 % відповідно [8]. При цьому було помічено цікаву особливість перебігу хвороби, що полягала у відсутності ознак тромбозу глибоких вен чи інших джерел тромбоемболії.

Наразі вважається, що патофізіологічні механізми розвитку ТЕЛА у пацієнтів з COVID-19 складають посилення системної запальної реакції, порушення в системі гемостазу, розвиток легеневої внутрішньосудинної коагулопатії та ендотеліальної дисфункції [9]. Гіперкоагуляційний стан у цих пацієнтів характеризується підвищеним рівнем D-димерів, фібриногену та продуктів деградації фібриногену [10]. M. Oudkerk та ін. припускають, що високий рівень D-димерів у такому разі є наслідком системного запалення та відображає справжній тромботичний стан, індукований вірусом [11]. На думку багатьох дослідників саме недостатність даних про епідеміологію та патофізіологічні механізми розвитку порушень системи гемостазу при COVID-19 призвели до численних тромботичних ускладнень на фоні проведення антикоагулянтної терапії [12]. Ситуація стала прояснятись у 2020 році, коли з'явилися рекомендації (Zhai Z., et. al.) використовувати низькомолекулярні гепарини (НМГ) як терапію першої лінії (на вибір: еноксапарин (100 МО/кг двічі на день), еноксапарин (150 МО/кг один раз на день) або надропарин (86 МО/кг двічі на день)) для пацієнтів з легким або середнім перебігом COVID-19,

але високим або помірним ризиком розвитку ТЕЛА. Рекомендована тривалість профілактичної терапії становила щонайменше 7–10 днів і могла бути продовжена до повного усунення факторів ризику венозного тромбозу [13]. Тим не менше, оптимальна антитромботична стратегія для всіх ступенів тяжкості COVID-19 все ще залишається нечітко визначеною [14].

Американське товариство гематології (ASH) та Міжнародне товариство тромбозу та гемостазу (ISTH) рекомендують призначення профілактичних доз низькомолекулярного гепарину (4000 МО двічі на день) усім госпіталізованим пацієнтам з підтвердженим діагнозом COVID-19. Така фармакологічна профілактика є підходом першої лінії для пацієнтів з низьким або помірним ризиком кровотечі та без протипоказань до антитромботичних засобів. У випадках тяжкої ниркової недостатності (кліренс креатиніну <30 мл/хв) рекомендується застосовувати нефракціонований гепарин (НФГ) [15, 16].

Важливо, що вибір відповідного препарату та правильного дозування вимагає врахування супутніх захворювань та станів, таких як дисфункція нирок або печінки, тромбоцитопенія, шлунково-кишкові захворювання тощо. Отже, як бачимо, різними рекомендаціями та підходами створюється деякий дисонанс та плутанина в клінічній чіткості показань та критеріїв використання антикоагулянтів та антиагрегантів в тій чи іншій клінічній ситуації. Проблема підсилюється частою недостатністю як лабораторних даних, так і необхідних фундаментальних підходів для обґрунтованого вибору правильної стратегії корекції гемостазу. Отже, щоб визначити оптимальну тактику втручання, клініцист має дати відповідь на низку ключових запитань, зокрема:

1. Як правильно вибрати препарат та визначити його ефективне дозування з урахуванням індивідуальних клінічних та лабораторних даних пацієнта?
2. Які лабораторні та інструментальні методи дослідження відображають справжній стан гемостазу?

3. Чи можлива швидка оцінка стану гемостазу, спираючись виключно на профіль коагуляції та рівні D-димерів?

Оскільки у клінічній практиці препарати, що впливають на систему згортання крові, широко використовуються лікарями різних спеціальностей в рамках комплексної терапії та симптоматичного лікування, отримання відповідей на ці та інші питання є вкрай важливими.

По-перше, для ефективного та належного використання засобів корекції гемостазу необхідно мати глибокі знання щодо функціонування систем згортання та антикоагуляції, механізмів фібринолізу, впливу внутрішнього середовища організму на підтримку їхнього балансу, а також всебічне розуміння загального фармакологічного ефекту від застосовуваних препаратів. Правильне використання гемостатичних засобів неможливе без адекватної оцінки системи згортання крові та збалансованого, комплексного підходу до терапії. Ігнорування цього факту підвищує ризик серйозних ускладнень, пов'язаних з порушеннями в системі згортання крові, які можуть бути небезпечними для життя пацієнта.

Мета дослідження: окреслити механізми дії основних груп антикоагулянтів і антиагрегантів на основі фундаментальних уявлень про функціонування системи згортання крові для надання рекомендацій з ефективної практичної оцінки стану гемостазу та з урахуванням сучасних підходів до лабораторного та інструментального моніторингу.

Фактори, що впливають на розвиток венозного тромбозу (на прикладі COVID-19).

Виникнення венозного тромбозу пояснюється цілою низкою факторів патогенезу, послідовність яких схематично можна описати тріадою Вірхова [17]:

- знижена швидкість кровотоку;
- ендотеліальна дисфункція;

- активація системи згортання крові.

Зокрема, з появою COVID-19, Sakr Y. et al. (2020) представили свою концепцію патогенезу гіперкоагуляції при цьому захворюванні [15]. Основними причинами порушень згортання крові автори справедливо вважають наступні фактори, до яких віднесені:

1. Тяжка гіпоксія, супутні захворювання та дисфункція органів зі схильністю до порушень гемостазу. Гіпоксія посилює в'язкість крові, тим самим сприяючи тромбозу.

2. Ендотеліальна дисфункція, підвищення рівня фактора фон Віллебранда, активація Toll-подібних рецепторів та активація тканинних факторів можуть викликати прозапальні та прокоагулянтні ефекти через активацію комплементу та вивільнення цитокінів. Це призводить до порушення регуляції каскаду згортання крові і, в кінцевому рахунку, до утворення легеневих внутрішньосудинних або системних тромбів.

3. «Цитокіновий шторм» індукує вторинний розвиток гемофагоцитарного лімфогістіоцитозу з активацією коагуляції, збільшуючи ризик внутрішньосудинного мікротромбозу та вторинної коагулопатії, що сприяють виникненню тромбоемболії.

Слід зазначити, що представлений тут перелік причин тромбогенезу при COVID-19 є патогенетично передбачуваним і повністю відповідає згаданих вище класичній тріаді Вірхова. Розвиток системної ендотеліальної дисфункції при COVID-19 пояснює втрату певних фізіологічних властивостей ендотелію, включаючи його здатність стимулювати вазодилатацію, фібриноліз та агрегацію антитромбоцитарних препаратів. Окрім того, вірусне та цитокініндуковане пошкодження ендотеліальних клітин призводить до надмірного вивільнення фактора фон Віллебранда, що провокує утворення тромбів. Отже, комп'ютерно-томографічна легенева ангіографія виявляє поширені випадки облітерації та тромбозу в судинах малого та середнього розміру, що є вторинними проявами COVID-19 [16].

Особливості використання різних видів антикоагулянтів та їх точки застосування. Лабораторний скринінг стану системи гемостазу та моніторинг антикоагулянтної терапії.

Ні в кого не викликає сумнівів, що здійснення антикоагулянтної терапії та вибір конкретних препаратів з широкої палітри засобів має бути обґрунтованим та базуватися на фундаментальних знаннях про функціонування системи гемостазу, на фармакологічних механізмах дії препаратів та персоналізованому підході до оцінки стану системи згортання крові. Рекомендації, що отримані на основі численних метааналізів, також мають бути врахованими, але піддаватись критичному клінічному мисленню лікаря.

Почнемо з розгляду точок застосування основних типів антикоагулянтів. Точки застосування основних типів антикоагулянтів та їх механізми дії проілюстровано на основі схеми згортання крові, розробленої Paul Morawitz у 1905 році [18, 19] (рис. 1-4).

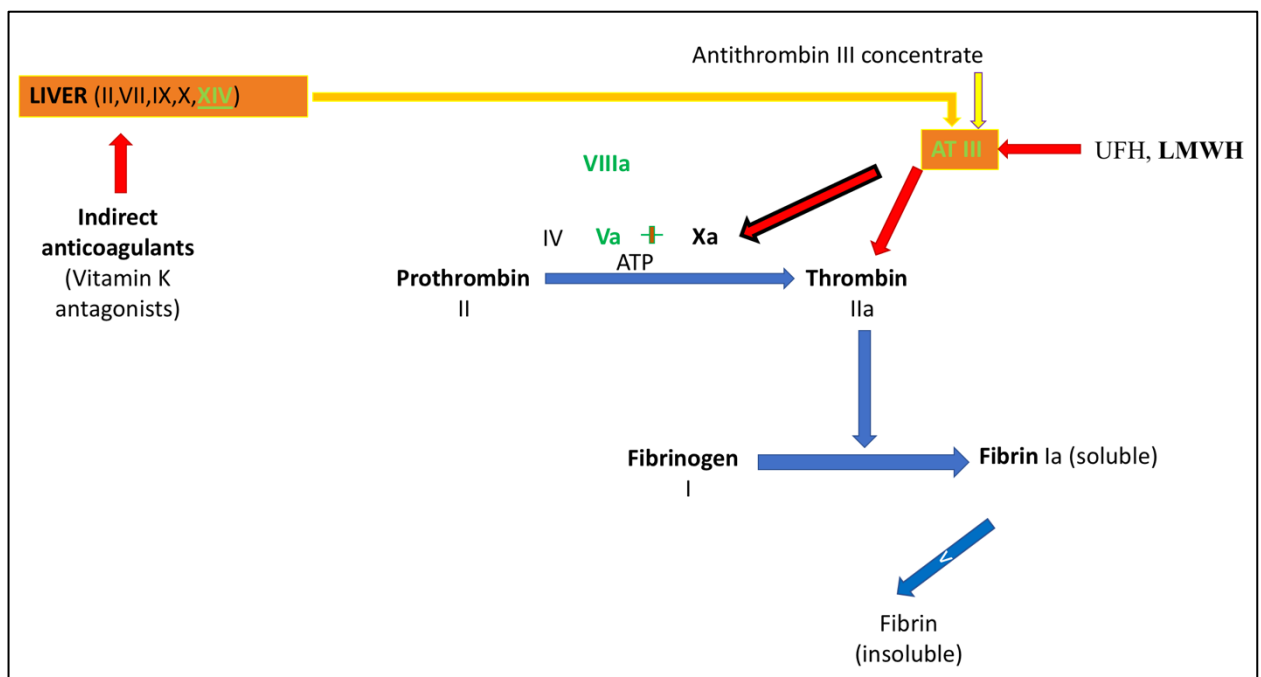


Рисунок 1. Точки застосування непрямих та прямих антикоагулянтів за Paul Morawitz (1905) [18, 19]

На рис.1 показано, що непрямі антикоагулянти пригнічують активацію протромбіну (II), проконвертину (VII), антигемофільного глобуліну В (IX) та тромботропіну (X), зменшуючи відновлення епоксиду вітаміну К1, які синтезуються в печінці та відіграють вирішальну роль в утворенні фібринових згустків [20]. Однак слід зазначити, що одночасно антагоністи вітаміну К перешкоджають активації протеїнів С (XIVa) та S, які мають антикоагулянтну активність і також синтезуються в печінці. З огляду на це, практикуючі лікарі повинні звертати увагу на небезпеку гіперкоагуляції, що виникає протягом перших трьох днів після початку прийому непрямих антикоагулянтів (особливо неодикумарину). Це пов'язано з тим, що при призначенні непрямих антикоагулянтів спостерігається пришвидшене зниження рівнів протеїнів С та S внаслідок коротшого періоду напіввиведення у порівнянні з факторами II, VII, IX та X.

Тому в гострих ситуаціях (таких як інфаркт міокарда тощо) важливо одночасно вводити гепарин з антагоністами вітаміну К протягом 7-9 перших днів як профілактичний засіб проти подальшого тромбозу. Ігнорування цього може призвести до зниження рівнів протеїнів С та S з можливим спричиненням розвитку так званих «кумаринових» некрозів у м'яких тканинах (сідниці, молочні залози, щоки, геніталії) внаслідок тромбозу капілярів та дрібних венул. Ці некрози зазвичай з'являються через 7-9 днів після початку прийому препарату, при чому – частіше у жінок. Для запобігання виникненню таких ускладнень проводиться переливання замороженої плазми крові, багатой на протеїн С [21].

Також на рис. 1 показано точки дії нефракціонованих гепаринів (НФГ) та низькомолекулярних гепаринів (НМГ). Різниця в їхній дії полягає в тому, що НФГ пригнічує активацію плазмових факторів II та X, тоді як НМГ переважно пригнічує активацію фактора X. Важливо, що всі гепарини опосередковано діють на плазмові фактори через білок-медіатор антитромбін III. Антитромбін III – це антикоагулянтний білок, середні референтні значення норми якого

коливаються від 80 % до 120 %. Антитромбін III інактивує фактори згортання крові (IIa, VIIa, XIa, Xa, IXa, XIIa). Специфічні ділянки гепаринів зв'язуються з позитивно зарядженими аміногрупами в молекулі антитромбіну III. В результаті реакційна здатність аргінільних груп в антитромбіні III зростає. Взаємодіючи з активними центрами серинових протеаз (фактори IIa, VIIa, IXa, Xa, XIa, XIIa), аргінінові групи антитромбіну III пригнічують активність плазмових факторів та запобігають утворенню фібринових згустків [22, 23]. Антитромбін III синтезується переважно печінкою та судинним ендотелієм. Тому, за наявності ендотеліальної дисфункції та ознак порушення функції печінки можуть виникнути ситуації, коли рівень антитромбіну III падає нижче 80 %. Слід чітко усвідомлювати, що в таких випадках застосування гепаринів може стати неефективним за наявності клінічних та лабораторних ознак тромбозу. У такій ситуації стає критично важливим та необхідним визначення рівня антитромбіну III у крові за допомогою лабораторних досліджень. У разі падіння рівня антитромбіну III нижче 80 %, призначення гепаринів не показано. Рівень антитромбіну III можна підвищити шляхом переливання концентрату людського антитромбіну III [24].

Ще один важливий аспект, який необхідно враховувати клініцистам, полягає в тому, що гепарини належать до класу протеогліканів. У відповідь на їх введення імунна система може активувати вироблення антитіл проти гепарин-кальцієвого комплексу. Це призводить до розвитку імунного типу гепарин-індукованої тромбоцитопенії (рис. 2). При імунному типі гепарин-індукованої тромбоцитопенії підвищена агрегація тромбоцитів відбувається на 9-14 день разом із тромбоцитопенією (менше 50 % від вихідного рівня), зі зниженням часу згортання крові, а також наявністю антитіл проти гепарин-кальцієвого комплексу в крові [25]. Помилкова відсутність підозри та діагностики гепарин-індукованої тромбоцитопенії імунного типу на ранніх стадіях призводить до помилкової тактики збільшення дозування гепаринів. Зрештою, це стає основною причиною «рикошетного» тромбозу. Слід

зазначити, що ризик розвитку «рикошетного» тромбозу є дуже високим саме у пацієнтів з COVID-19. Це пов'язано з тим, що у багатьох із них вірусно-індуковане пошкодження ендотелію запускає аутоімунний запальний процес [26]. Отже, при введенні гепарину, зазвичай на 9-14 день, швидко виникає клінічний прояв венозного тромбозу або легеневої емболії. У разі появи клінічних та лабораторних ознак імунного типу гепарин-індукованої тромбоцитопенії, терапію гепарином слід негайно припинити та замінити, наприклад, на фондапаринукс. Фондапаринукс належить до класу пентасахаридів і не індукує імунний тип гепарин-індукованої тромбоцитопенії [27]. Однак слід зазначити, що подібно до гепаринів, фондапаринукс здійснює свою дію через антитромбін III, але на відміну від гепарину, він проявляє селективну дію щодо фактора Ха.

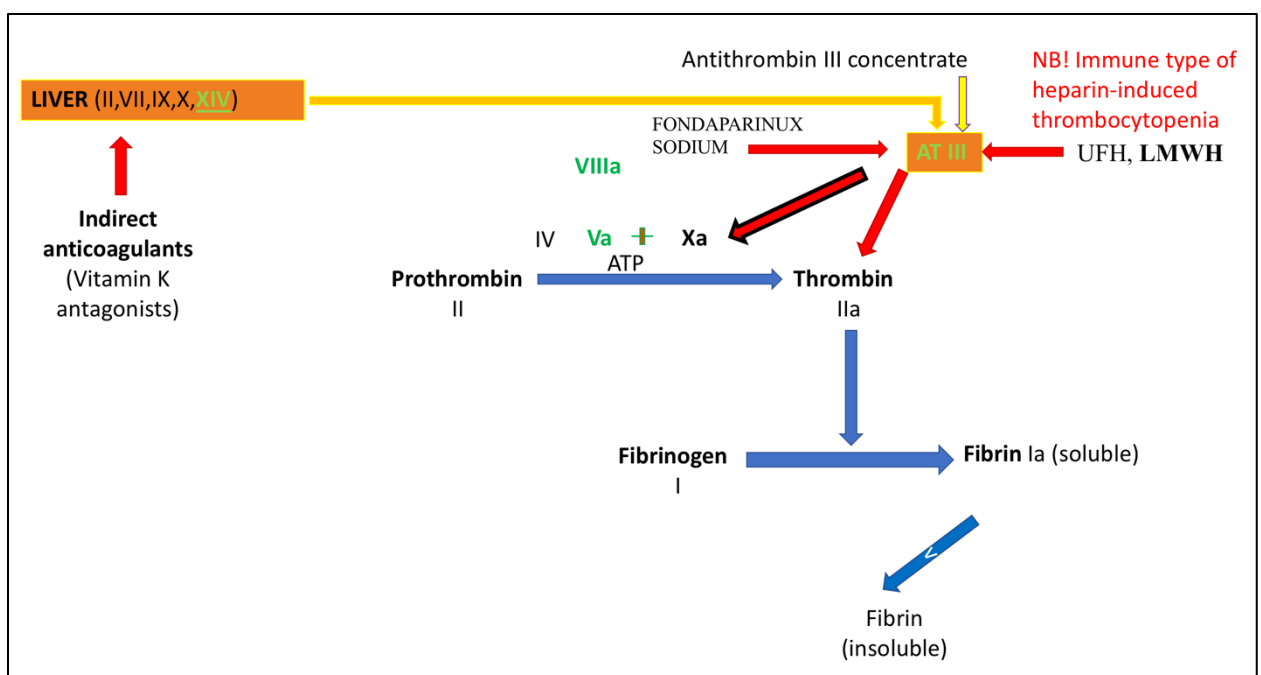
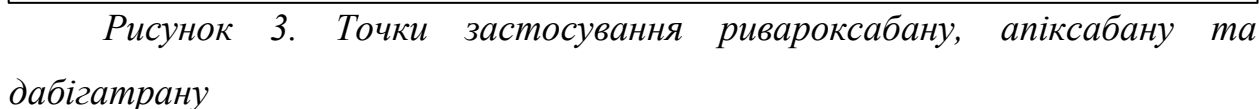


Рисунок. 2. Розвиток гепарин-індукованої тромбоцитопенії у відповідь на введення гепаринів

На рис. 2 показано, що для дії гепаринів та фондапаринуксу потрібен антитромбін III [28]. У випадках, коли не можливо визначити рівень антитромбіну III або якщо він низький, призначають такі антикоагулянти як



На відміну від гепаринів та фондапаринуксу, ці антикоагулянти безпосередньо пригнічують активовані плазмові фактори згортання крові без потреби в білку-медіаторі антитромбіні III [29]. Різниця в їхній дії полягає лише в тому, що ривароксабан та апіксабан впливають на фактор Ха, тоді як дабігатран – на фактор IIa. Для належного застосування антикоагулянтів необхідно враховувати функцію протеїну С. Протеїн С - це антикоагулянтний білок. Під дією тромбомодуліну на поверхню ендотеліальних клітин протеїн С перетворюється на активну протеазу і після взаємодії з протеїном S проявляє виражену антикоагулянтну активність. Основною функцією активованого протеїну С є гідроліз плазмових факторів Va та VIIIa, що є запобіжником розвитку ланцюгової реакції утворення тромбіну та фібрину [30]. Наприклад, однією з причин рецидивуючого венозного тромбозу у 20-50 % випадків є мутація фактору V (відома як Лейденська мутація) [31]. У цьому випадку

мутований фактор V стає стійким до гідролізу протеїном C. Цей факт необхідно враховувати при прийнятті рішення про припинення прийому антикоагулянтів.

Під час проведення терапії є необхідним здійснення її моніторингу (таблиця 1).

Таблиця 1. **Лабораторний скринінг та моніторинг антикоагулянтної терапії**

Антикоагулянти	Точки застосування	Лабораторний індикатор
Нефракціоновані гепарини	IIa , Ха	Активованний частковий тромбопластиновий час (АЧТЧ)
Низькомолекулярні гепарини (НМГ)	IIa , Ха	Анти -Ха
Фондапаринукс	Ха	Анти -Ха
Непрямий антикоагулянти	(II, VII, IX, X, XIV)a	Протромбіновий час (ПТЧ), міжнародне нормалізоване співвідношення (МНВ)
Ривароксабан	Ха	ПЧ (набір «Neoplastin»), калібрувальний тест проти Ха
Апіксабан	Ха	ПЧ (набір «Neoplastin»), калібрувальний тест проти Ха
Дабігатран	IIa	АЧТЧ, Тромбіновий час (ТЧ)

В табл. 1 ілюструється дія основних антикоагулянтів та показники лабораторного скринінгу. Особливу увагу слід приділити ривароксабану та апіксабану. Ефективність їхньої дії оцінюється шляхом визначення протромбінового часу (ПТЧ) за допомогою наборів коагуляційних тестів («Neoplastin») та калібрувального тесту анти-Ха [32, 33].

Ключові аспекти застосування різних антитромбоцитарних засобів та їхні сфери застосування.

Антитромбоцитарні засоби в основному використовуються для профілактики та лікування артеріального тромбозу. Застосування основних типів антитромбоцитарних засобів представлено в табл. 2.

Таблиця 2. Точки застосування основних типів антитромбоцитарних засобів

№ з/п	Антикоагулянти	
	Точки застосування	Ліки
1.	Інгібітори циклооксигенази 1,2	Ацетилсаліцилова кислота (аспірин)
2.	Інгібітори цАМФ фосфодіестерази	Дипіридамом (Курантил) Пентоксифілін (Трентал) Цилостазол (Плетал)
3.	Антагоністи рецепторів АДФ	Клопідагрель Тикаглерол Прасугрель
4.	GPIIb / IIIa рецептор антагоністи	
4.1		Моноклональні антитіла: Абцисквімаб (Reo-Pro) Монафрам (Фрамон)
4.2		Циклічний пептиди : Ептіфібатид (Інтегрин)
4.3		Непептидні блокатори: Тирофібан (Агрозат) Орфобітан Ксемілофібан Ламіфібан Сібрафібан

У табл. 2 наведено основні типи антитромбоцитарних препаратів залежно від їхнього механізму дії. Кожен із представлених антитромбоцитарних препаратів має свої особливості застосування, показання, протипоказання та побічні ефекти.

Зазвичай, приймаючи рішення про призначення антиагрегантної терапії, клініцисти спираються на клінічні дані, протоколи та фармакологічні інструкції із застосування. Основною серйозною помилкою є неврахування фактичного стану активності різних типів рецепторів на поверхні тромбоцитів, а також відсутність об'єктивного моніторингу їх функцій, що не лише знижує ефективність антиагрегантної терапії, а й деколи може призвести до фатальних наслідків.

Вирішення проблеми можливе через обрання ефективного та практичного методу об'єктивної оцінки та моніторингу функції агрегації тромбоцитів. Одним із таких методів є тромбоеластографія (ТЕГ). ТЕГ дозволяє швидко та ефективно контролювати стан ключових факторів системи згортання крові. Цей метод може забезпечити об'єктивну оцінку функції агрегації тромбоцитів та дозволити динамічно спостерігати за параметрами, що вимірюються. Крім того, ТЕГ допоможе спеціалісту з гемостазу легко та швидко оцінити перспективу застосування, а також ефективність вже застосованих препаратів.

Серед усіх типів антиагрегантів, що використовуються, особливу увагу слід приділити механізму дії ацетилсаліцилової кислоти, яку зазвичай призначають практикуючі лікарі для профілактики та лікування артеріального тромбозу, відповідно до широко використовуваних протоколів та рекомендацій [34]. Треба враховувати, що механізм дії ацетилсаліцилової кислоти є доволі складним. Фармацевтичні виробники в інструкціях до продукту наводять лише один його аспект, що полягає в пригніченні циклооксигенази (ЦОГ) та призводить до зниження синтезу тромбоксану A₂ у тромбоцитах. У свою чергу, тромбоксан A₂ стимулює активацію нових тромбоцитів та їх агрегацію, підвищуючи рівень експресії глікопротеїнового комплексу GP IIb/IIIa на мембранах тромбоцитів. Фібриноген, що циркулює в плазмі, зв'язується з цим комплексом, тим самим зміцнюючи тромб [35]. Вважається, що тромбоцити містять лише ЦОГ-1 [36]. Тому інгібітори ЦОГ-1 знижують синтез тромбоксану A₂ у тромбоцитах. Зрештою, це знижує активність утворення тромбів. Саме цей односторонній спектр дії був визначальним фактором у призначенні ацетилсаліцилової кислоти.

Однак слід зазначити, що ацетилсаліцилова кислота не належить до селективних інгібіторів ЦОГ-1. Окрім ЦОГ-1, вона також пригнічує ЦОГ-2 [35]. Синтез ЦОГ-2 відбувається в макрофагах, моноцитах, фібробластах, хондроцитах та ендотеліальних клітинах. В результаті пригнічення ЦОГ-2 знижується синтез простагліцину. Це сприяє утворенню артеріальних тромбів

та підвищує ризик тромбозу у пацієнтів групи «ризик» [37]. Цей механізм також лежить в основі патогенезу зменшення запалення, болю та лихоманки при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти. Багато авторів у своїх наукових публікаціях, використовуючи традиційні нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) як приклад, стверджують, що одночасне пригнічення двох ізоферментів, ЦОГ-1 та ЦОГ-2, не порушує баланс з гемостатичної точки зору [38]. У зв'язку з цим виникає логічне питання: як ацетилсаліцилова кислота, яка одночасно інгібує обидва ізоферменти (ЦОГ-1 та ЦОГ-2), вибірково забезпечує антитромбоцитарний ефект? Метааналіз даних 16 досліджень за участю 171 215 осіб із середнім віком 64 роки виявив нові докази, які ставлять під сумнів корисність та ефективність низьких доз аспірину для профілактики серцево-судинних подій. Було показано, що у більшості пацієнтів, які регулярно приймали ацетилсаліцилову кислоту, антитромбоцитарний ефект був повністю відсутній [39]. Такі дослідження не є новими. Раніше існувала гіпотеза про те, що існують пацієнти, генетично нечутливі до дії ацетилсаліцилової кислоти. Ця гіпотеза може бути лише частково правдивою. Баланс гемостазу залежить не лише від активності препарату щодо пригнічення ЦОГ-1 та ЦОГ-2, але й від кількісного вмісту поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), які є компонентами фосфоліпідів клітинних мембран. Два класи ПНЖК становлять практичний інтерес для клініцистів – омега-3 та омега-6. Існує два основних метаболічних шляхи для ПНЖК – циклооксигеназний та ліпоксигеназний шляхи (див. рис. 4).

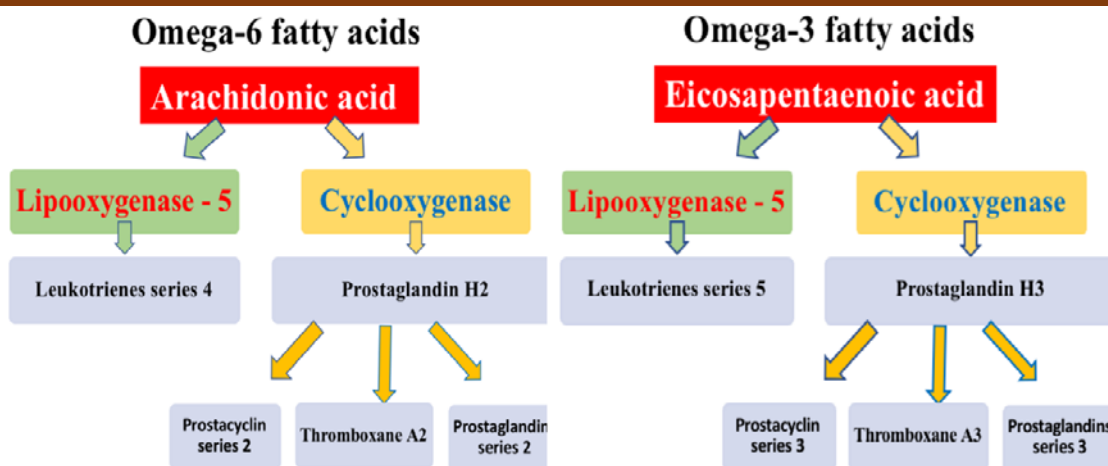


Рисунок 4. Схема синтезу ейкозаноїдів з омега-6 та омега-3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК)

На рис. 4 показано, що циклооксигеназний шлях метаболізму поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) призводить до утворення простагландинів, простацикліну та тромбоксану. Ліпоксигеназний шлях веде до утворення лейкотрієнів. Ключовим представником омега-6 ПНЖК є арахідонова кислота (АК). Остання є поліненасиченою жирною кислотою, що присутня у фосфоліпідах (особливо фосфатидилетаноламін, фосфатидилхолін та фосфатидилінозитиди) мембран клітин організму, в основному в мозку, м'язах та печінці. Циклооксигеназний шлях метаболізму АК призводить до утворення простагландинів та простацикліну 2-го ряду, а також тромбоксану А2. Ліпоксигеназний шлях викликає утворення лейкотрієнів 4-го та 5-го ряду. Ключовим представником омега-3 ПНЖК є ейкозапентаєнова кислота (ЕПК). Циклооксигеназний шлях метаболізму ЕПК характеризується утворенням простагландинів та простацикліну 3-го ряду, а також тромбоксану А3 [40].

Функціональні властивості ейкозаноїдів, синтезованих з омега-6 та омега-3 ПНЖК, є діаметрально протилежними. Простагландини та простациклін 3-го ряду, що походять від омега-3 ПНЖК, сприяють дезагрегації тромбоцитів та мають судинорозширювальну дію. Навпаки, простагландини та простациклін 2-го ряду, синтезовані з омега-6 ПНЖК, пригнічують дезагрегацію тромбоцитів та викликають вазоконстрикцію. Слід також зазначити, що простагландини

утворюються практично у всіх органах і тканинах. Тромбоксан А₂, синтезований з омега-3 ПНЖК, проявляє антиагрегаційну дію. І навпаки, тромбоксан А₁, синтезований з омега-6 ПНЖК, активує агрегацію тромбоцитів. Подібні відмінності спостерігаються в синтезі лейкотрієнів. Лейкотрієни 5-го ряду, синтезовані з омега-3 ПНЖК, мають виражену протизапальну дію. Тим часом лейкотрієни 4-го ряду, синтезовані з омега-6 ПНЖК, посилюють запалення [41]. В середньому, співвідношення омега-3/омега-6 в організмі людини становить 1:4 [42].

Однак слід зазначити, що в деяких тканинах співвідношення омега-3/омега-6 зміщується в бік збільшення омега-3 ПНЖК. Наприклад, у клітинах мозку та гепатоцитах це співвідношення становить 1:2 [43-46].

Беручи до уваги вищезазначене, стає зрозуміло, що клінічні ефекти ацетилсаліцилової кислоти та інших не стероїдних протизапальних засобів (НПЗП) безпосередньо залежать від початкового співвідношення кількостей ПНЖК, присутніх у фосфоліпідах клітинних мембран. Цей факт є основною причиною парадоксальних клінічних ефектів, що спостерігаються при застосуванні НПЗП, і його необхідно враховувати. Крім того, для ефективного та безпечного застосування інгібіторів ЦОГ важливо мати знання про комплексний механізм дії НПЗП, а не сліпо покладатися виключно на фармакологічні інструкції, рекомендації та протоколи.

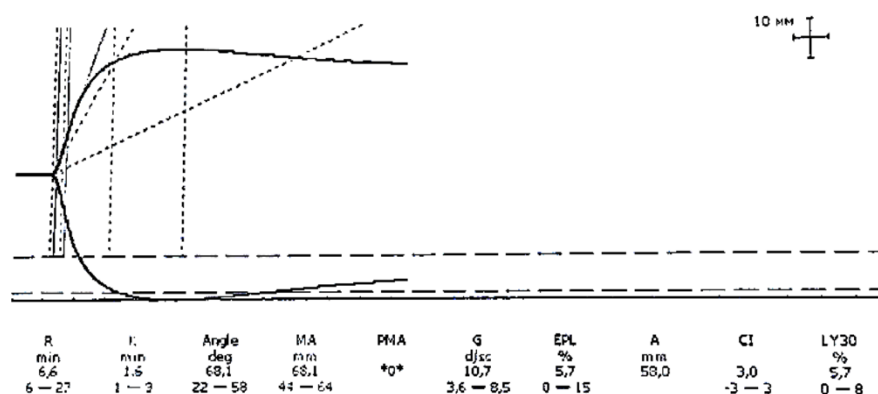
Роль гемостазіограми (коагулограми) в оцінці стану системи згортання крові. Актуальний клінічний підхід.

Вибір та моніторинг антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії в сучасних умовах має ґрунтуватись на комплексних даних лабораторних та інструментальних методів дослідження, що дозволяє ефективно та безпечно коригувати систему гемостазу.

Натомість, на жаль, клініцисти часто намагаються оцінити стан гемостазу виключно на основі параметрів гемостазіограми з подальшим застосуванням фармакологічних засобів для його корекції. Однак цей лабораторний метод

моніторингу системи згортання крові насамперед відсвічує потенційні можливості плазмових факторів підтримувати гемостаз і часто не відображає їхньої реалізації в дії. Тому, аналіз системи гемостазу, заснований виключно на даних гемостазіограми, не може повністю характеризувати справжній стан системи згортання крові.

Ефективним методом, що дозволяє швидко оцінити реалізацію основних компонентів системи згортання крові, є тромбоеластографія (ТЕГ) [47]. Інтерпретація даних ТЕГ дозволяє об'єктивно оцінити стан плазмового та тромбоцитарного компонентів гемостазу, а також системи фібринолізу. На відміну від гемостазіограми, ТЕГ є інструментальним лабораторним діагностичним методом, який відображає процес утворення тромбів та фібринолізу в режимі реального часу. Підтвердженням вищесказаного є поширені клінічні приклади розбіжностей між даними гемостазіограми та параметрами ТЕГ. У наведених нижче даних (рис. 5-8) представлені власні спостереження, де протромбіновий час та його похідні визначали методом згортання крові з використанням набору "Thromborel S" компанії Siemens на коагулометрі автоматичному Mindray C3510. Референтне значення протромбінового індексу (PTI) становило 80-105%. Тромбоеластографія проводилась на TEG5000 (Heamonetics, USA).

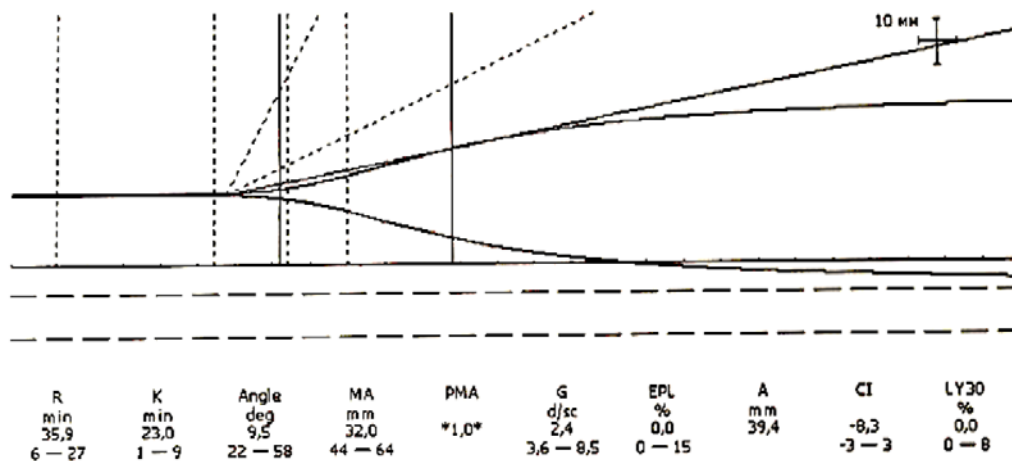


Coagulogram results: PTI - 47%; APTT - 35 sec; TT - 14 sec; Fibrinogen - 11.2 g/L; INR - 2.57.

Рисунок 5. Параметри ТЕГ на фоні гемостазіограми дані пацієнта К., де PTI - протромбіновий індекс, APTT - активований частковий тромбoplastиновий час, TT - тромбіновий час, INR - міжнародне нормалізоване співвідношення

Так, наприклад, показники гемостазіограми, які представлені на рис. 5, свідчать на користь вираженої гіпокоагуляції (високі значення INR та низький РТІ) за наявності гіперфібриногенемії. Натомість ТЕГ, навпаки, об'єктивно реєструє високий ризик гіперкоагуляції внаслідок гіперфібриногенемії.

Інший клінічний випадок представлений на рис. 6.

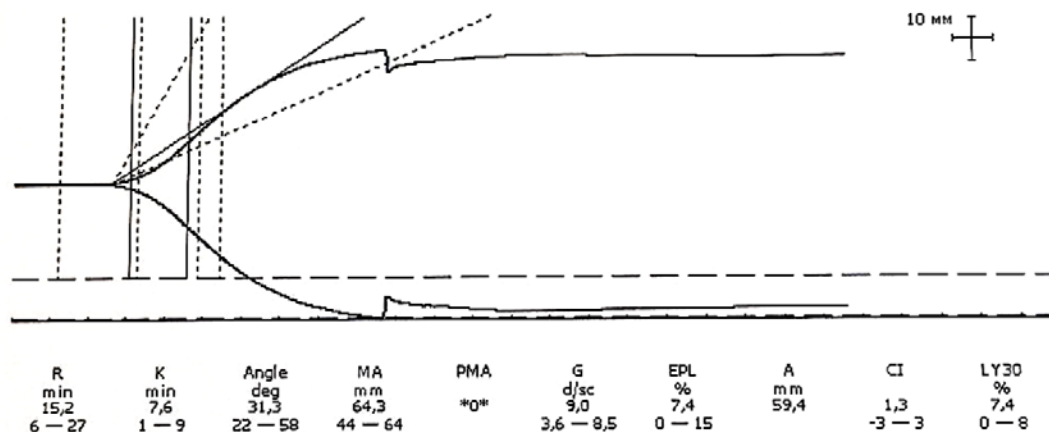


Coagulogram results: PTI – 89.5%; APTT – 31.7 sec; TT – 26.8 sec; Fibrinogen - 4.54 g/L; INR - 1.09.

Рисунок 6. Параметри ТЕГ на фоні даних гемостазіограми пацієнта Р., де РТІ - протромбіновий індекс, АРТТ - активований частковий тромбoplastиновий час, ТТ - тромбіновий час, INR - міжнародне нормалізоване співвідношення

На рис. 6 дані гемостазіограми вказують лише на ризик гіпокоагуляції. Водночас ТЕГ показує виражену гіпокоагуляцію, яка потребує негайної корекції.

Наступний клінічний випадок представлено на рис. 7.

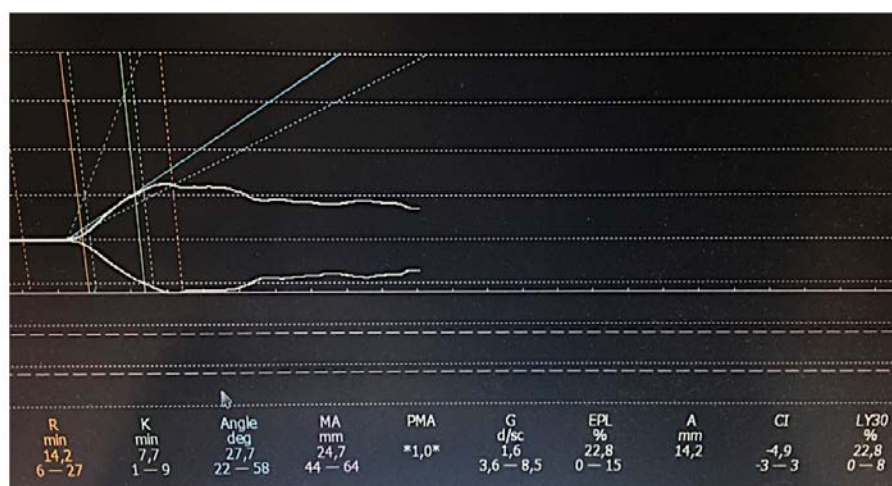


Coagulogram results: PTI – 21%; APTT – 79 sec; TT – 13.6 sec; Fibrinogen - 3.9 g/L;
INR - 3.84

Рисунок 7. Параметри ТЕГ на фоні даних гемостазіограми пацієнта М., де РТІ - протромбіновий індекс, АРТТ - активований частковий тромбoplastиновий час, ТТ - тромбіновий час, INR - міжнародне нормалізоване співвідношення

На рис. 7 показано гемостазіограму, параметри якої свідчать на користь виражених ознак гіпокоагуляції, що потребує термінової фармакологічної корекції. І навпаки, дані ТЕГ демонструють підвищену агрегацію тромбоцитів. Однак система гемостазу залишається збалансованою.

Четвертий клінічний приклад параметрів ТЕГ та гемостазіограми представлено на рис. 8.



Coagulogram results: PTI - 76%; APTT - 32 sec; TT – 12.4 sec; Fibrinogen - 2.3 g/L;
INR - 1.22.

Рисунок 8. Параметри ТЕГ на фоні даних гемостазіограми пацієнта С., де РТІ – протромбіновий індекс, АРТТ – активований частковий тромбoplastиновий час, ТТ – тромбіновий час, INR – міжнародне нормалізоване співвідношення

На рис. 8 показано, що параметри гемостазіограми здебільшого знаходяться в межах норми. Однак на ТЕГ чітко фіксується зниження індексу коагуляції через пригнічення агрегації тромбоцитів.

Таким чином, наведені клінічні приклади яскраво демонструють, що, спираючись виключно на параметри гемостазіограми, лікар не може адекватно оцінити та провести ефективну корекцію гемостазу. Ігнорування цього факту може призвести до швидкого розвитку небезпечних для життя пацієнта ускладнень. Оцінка системи згортання крові та моніторинг антитромбоцитарної та антикоагулянтної терапії мають базуватись на всебічному комплексному аналізі. Аналіз системи гемостазу, поряд з даними гемостазіограми, обов'язково повинен включати параметри ТЕГ, які мають вирішальне значення. Крім того, слід враховувати інші клінічні та лабораторні показники, включно з імунологічними та біохімічними даними, що характеризують стан внутрішнього середовища організму та прямо чи опосередковано впливають на гемостаз. Наприклад, сюди входять активність печінкових ферментів, кількість тромбоцитів, рівень гомоцистеїну, імуноглобуліни, білки гострої фази, рівень кисню в крові тощо.

У цьому зв'язку необхідно виокремити аналіз рівня D-димерів. Останнім часом, особливо в період COVID-19, серед клініцистів широко використовується аналіз рівня D-димерів, на основі чого здійснюються спроби оцінити ефективність антикоагулянтної терапії. Тому, важливо уточнити деякі ключові аспекти дослідження цього показника та прояснити його інтерпретацію. По-перше, слід зазначити, що D-димери є продуктами розпаду повністю сформованих тромбів, які утворюються в результаті фібринолізу [48], де ключовим моментом є саме процес «розпаду». Підвищений рівень D-димерів з'являється лише тоді, коли велика кількість повністю сформованих тромбів, що утворюються в результаті активації фібринолізу, починає швидко руйнуватися. Це означає, що під час гострого тромбозу (наприклад, при легеневій емболії, інфаркті міокарда, інсульті тощо), протягом певного періоду часу від кількох

десять хвилин до годин, рівень D-димерів може залишатися в межах норми, і антикоагулянтна терапія, проведена згідно з протоколом, може помилково вважатися адекватною. Оскільки рівень D-димерів зростає, часто за відсутності даних про активність фібринолізу, робиться хибний висновок про необхідність збільшення дози антикоагулянтів. При цьому, на жаль, не враховується той факт, що D-димери пригнічують процес полімеризації комплексів фібринмономерів, а їх швидке збільшення може призвести до переходу від гіперкоагуляції до гіпокоагуляції та розвитку кровотечі [49]. При цьому необхідно зважати на той факт, що багато фармакологічних засобів також можуть різною мірою впливати на активність фібринолізу.

Таким чином, ефективність призначення антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії має ґрунтуватись на виваженому об'єктивному аналізі параметрів коагуляційного профілю, загального аналізу крові, тромбоеластографії у комплексі з даними інших залучених систем.

Висновки

1. Емпіричне призначення антикоагулянтної та антитромбоцитарної терапії, засноване виключно на інструкціях та клінічних протоколах без об'єктивного комплексного аналізу компонентів гемостазу, є не тільки неефективним, але й небезпечним для життя пацієнта.
2. Гемостазіограма (коагулограма) та рівень D-димерів не можуть служити єдиними визначальними маркерами для моніторингу системи згортання крові.
3. Оцінку системи згортання крові слід проводити на основі комплексного аналізу показників гемостазіограми, загального аналізу крові, тромбоеластографії (ТЕГ) та даних інших залучених систем.

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Література

1. Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the U.S. Atlanta (GA): CDC; 2020 [cited 2025 Jul 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-in-us.html#investigation>
2. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Coronaviruses, 2020 [cited 2025 Jul 25]. Available from: <https://www.niaid.nih.gov/diseases-conditions/coronaviruses>
3. Centers for Disease Control and Prevention. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). 2020 [cited 2025 Jul 25]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-managementpatients.html>
4. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al.; CRICS TRIGGERSEP Group. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020 Jun;46(6):1089–98. doi:10.1007/s00134-020-06062-x scirp.org/europepmc.org/scielo.br
5. Beun R, Kusadasi N, Sikma M, Westerink J, Huisman A. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2. *Int J Lab Hematol*. 2020 Jun;42(Suppl 1):19–20. doi:10.1111/ijlh.13230.
6. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184–6. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.
7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–7. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013.
8. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2020;82:29–37. doi:10.1016/j.ejim.2020.08.001.
9. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2950–73. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031.
10. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):1116–20. doi:10.1515/cclm-2020-0188.
11. Oudkerk M, Büller HR, Kuijpers DJM, van Es N, Oudkerk SF, McLoud TC, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of thromboembolic complications in COVID-19: report of the National Institute for Public Health of the Netherlands. *Br J Radiol*. 2020;93(1113):20200718. doi:10.1259/bjr.20200718.
12. Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2020;10:124. doi:10.1186/s13613-020-00741-0.
13. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang F, Wan J, et al. Thrombosis and hemostasis in COVID-19: current status and perspectives. *Thromb Haemost*. 2020;120(6):937–48. doi:10.1055/s-0040-1710019.
14. Remuzzi G, Schiaffino S, Santoro MG, FitzGerald GA, Melino G, Patrono C. Drugs for the prevention and treatment of COVID-19 and its complications: An update on what we learned in the past 2 years. *Front Pharmacol*. 2022 Oct 10;13:987816. doi: 10.3389/fphar.2022.987816.
15. Sakr Y, Giovini M, Leone M, Pizzilli G, Kortgen A, Bauer M, et al. Pulmonary embolism in patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19) pneumonia: a narrative review. *Ann Intensive Care*. 2020 Sep 16;10(1):124. doi:10.1186/s13613-020-00741-0. PMID: 32953201.
16. Aram Baram, Fahmi H. Kakamad, Hadi M. Abdullah et al. Large vessel thrombosis in patient with COVID-19, a case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2020 Dec; 60: 526–530. Published online 2020 Nov 12. doi:10.1016/j.amsu.2020.11.030

17. Bagot C.N., Arya R. Virchow and his triad: A question of attribution. *Br. J. Haematol.* 2008;143:180–190. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x.
18. Morawitz P. Die Chemie der Blutgerinnung [The chemistry of blood coagulation]. *Ergebnisse der Physiologie.* 1905;4:307–423. [Google Scholar] [Ref list]
19. Boulton F. A hundred years of cascading - started by Paul Morawitz (1879-1936), a pioneer of haemostasis and of transfusion. *Transfus Med.* 2006 Feb;16(1):1-10. doi:10.1111/j.1365-3148.2006.00643.x.
20. Kang N, Sobieraj DM. Indirect treatment comparison of new oral anticoagulants for the treatment of acute venous thromboembolism. *Thromb Res.* 2014 Jun;133(6):1145-51. doi:10.1016/j.thromres.2014.03.035.
21. Fred HL. Skin Necrosis Induced by Coumarin Congeners. *Tex Heart Inst J.* 2017 Aug 1;44(4):233-236. doi:10.14503/THIJ-17-6430.
22. Gray E, Hogwood J, Mulloy B. The anticoagulant and antithrombotic mechanisms of heparin. *Handb Exp Pharmacol.* 2012;(207):43-61. doi:10.1007/978-3-642-23056-1_3.
23. Atkinson HM, Mewhort-Buist TA, Berry LR, Chan AK. Anticoagulant mechanisms of covalent antithrombin-heparin investigated by thrombelastography. Comparison with unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost.* 2009 Jul;102(1):62-8. doi:10.1160/TH08-11-0769.
24. Găman AM, Găman GD. Deficiency Of Antithrombin III (AT III) - Case Report and Review of the Literature. *Curr Health Sci J.* 2014 Apr-Jun;40(2):141-3. doi:10.12865/CHSJ.40.02.12.
25. Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management. *Vasc Med.* 2020 Apr;25(2):160-173. doi:10.1177/1358863X19898253.
26. Jin Y, Ji W, Yang H, Chen S, Zhang W, Duan G. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: from basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct Target Ther.* 2020 Dec 24;5(1):293. doi:10.1038/s41392-020-00454-7.
27. Burch M, Cooper B. Fondaparinux-associated heparin-induced thrombocytopenia. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2012 Jan;25(1):13-5. doi:10.1080/08998280.2012.11928771.
28. Zhang Y, Zhang M, Tan L, Pan N, Zhang L. The clinical use of Fondaparinux: A synthetic heparin pentasaccharide. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2019;163:41-53. doi:10.1016/bs.pmbts.2019.02.004.
29. Kvasnicka T, Malikova I, Zenahlikova Z, Kettnerova K, Brzezakova R, Zima T, Ulrych J, Briza J, Netuka I, Kvasnicka J. Rivaroxaban - Metabolism, Pharmacologic Properties and Drug Interactions. *Curr Drug Metab.* 2017;18(7):636-642. doi:10.2174/1389200218666170518165443.
30. Suzuki K. Thrombomodulin: A key regulator of intravascular blood coagulation, fibrinolysis, and inflammation, and a treatment for disseminated intravascular coagulation. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2025 Feb 10;101(2):75-97. doi:10.2183/pjab.101.006.
31. Elkattawy S, Alyacoub R, Singh KS, Fichadiya H, Kessler W. Prothrombin G20210A Gene Mutation-Induced Recurrent Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism: Case Report and Literature Review. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022 Jan-Dec;10:23247096211058486. doi:10.1177/23247096211058486.
32. Henskens YMC, Gulpen AJW, van Oerle R, Wetzels R, Verhezen P, Spronk H, Schalla S, Crijns HJ, Ten Cate H, Ten Cate-Hoek A. Detecting clinically relevant rivaroxaban or dabigatran levels by routine coagulation tests or thromboelastography in a cohort of patients with atrial fibrillation. *Thromb J.* 2018 Feb 1;16:3. doi:10.1186/s12959-017-0160-2.
33. Hardy M, Cabo J, Delière A, Douxfils J, Gouin-Thibault I, Lecompte T, Mullier F. Reassessment of dextran sulfate in anti-Xa assay for unfractionated heparin laboratory monitoring. *Res Pract Thromb Haemost.* 2023 Nov 9;7(8):102257. doi:10.1016/j.rpth.2023.102257.
34. Arnett DK, Khera A, Blumenthal RS. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Part 1, Lifestyle and Behavioral Factors. *JAMA Cardiol.* 2019 Oct 1;4(10):1043-1044. doi:10.1001/jamacardio.2019.2604.

35. Murphy E, Curneen JMG, McEvoy JW. Aspirin in the Modern Era of Cardiovascular Disease Prevention. *Methodist Debaque Cardiovasc J.* 2021 Sep 24;17(4):36-47. doi:10.14797/mdcvj.293.
36. Smith JP, Haddad EV, Taylor MB, Oram D, Blakemore D, Chen Q, Boutaud O, Oates JA. Suboptimal inhibition of platelet cyclooxygenase-1 by aspirin in metabolic syndrome. *Hypertension.* 2012 Mar;59(3):719-25. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.181404.
37. Cheng-Huai Ruan, Shui-Ping So, Ke-He Ruanb. Inducible COX-2 dominates over COX-1 in prostacyclin biosynthesis: Mechanisms of COX-2 inhibitor risk to heart disease. *Life Sci.* 2011 Jan 3; 88(1-2): 24–30. doi:10.1016/j.lfs.2010.10.017
38. Dannhardt G, Kiefer W. Cyclooxygenase inhibitors--current status and future prospects. *Eur J Med Chem.* 2001 Feb;36(2):109-26. doi:10.1016/s0223-5234(01)01197-7.
39. Safi U. Khan, Ahmad N. Lone, Neal S. Kleiman, et al. Aspirin With or Without Statin in Individuals Without Atherosclerotic Cardiovascular Disease Across Risk Categories. *JACC Adv.* 2023 Mar, 2 (2) 100262. doi.org/10.1016/j.jacadv.2022.100197
40. T Obata, T Nagakura, T Masaki, K Maekawa, K Yamashita. Eicosapentaenoic acid inhibits prostaglandin D2 generation by inhibiting cyclo-oxygenase-2 in cultured human mast cells. *Clin Exp Allergy.* 1999 Aug;29(8):1129-35. doi:10.1046/j.1365-2222.1999.00604.x
41. Araujo P, Belghit I, Aarsæther N, Espe M, Lucena E, Holen E. The Effect of Omega-3 and Omega-6 Polyunsaturated Fatty Acids on the Production of Cyclooxygenase and Lipoxygenase Metabolites by Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Nutrients.* 2019 Apr 27;11(5):966. doi:10.3390/nu11050966.
42. Simopoulos AP. The importance of the ratio of omega-6/omega-3 essential fatty acids. *Biomed Pharmacother.* 2002 Oct;56(8):365-79. doi:10.1016/s0753-3322(02)00253-6
43. Gharami K, Das M, Das S. Essential role of docosahexaenoic acid towards development of a smarter brain. *Neurochem Int.* 2015 Oct;89:51-62. doi:10.1016/j.neuint.2015.08.014.
44. Bos DJ, van Montfort SJ, Oranje B, Durston S, Smeets PA. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on human brain morphology and function: What is the evidence? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016 Mar;26(3):546-61. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.12.031.
45. Guo XF, Yang B, Tang J, Li D. Fatty acid and non-alcoholic fatty liver disease: Meta-analyses of case-control and randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2018 Feb;37(1):113-122. doi:10.1016/j.clnu.2017.01.003.
46. Tobin D, Brevik-Andersen M, Qin Y, Innes JK, Calder PC. Evaluation of a High Concentrate Omega-3 for Correcting the Omega-3 Fatty Acid Nutritional Deficiency in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease (CONDIN). *Nutrients.* 2018 Aug 20;10(8):1126. doi:10.3390/nu10081126.
47. Lloyd-Donald P, Churilov L, Zia F, Bellomo R, Hart G, McCall P, Mårtensson J, Glassford N, Weinberg L. Assessment of agreement and interchangeability between the TEG5000 and TEG6S thromboelastography haemostasis analysers: a prospective validation study. *BMC Anesthesiol.* 2019 Mar 30;19(1):45. doi:10.1186/s12871-019-0717-7.
48. J Lichey, I Reschofski, T Dissmann, M Priesnitz, M Hoffmann, H Lode. Fibrin degradation product D-dimer in the diagnosis of pulmonary embolism. *Klin Wochenschr.* 1991 Aug 16;69(12):522-6. doi:10.1007/BF01649289.
49. John W. Weisel, Rustem I. Litvinov. Mechanisms of fibrin polymerization and clinical implications. *Blood.* 2013 Mar 7; 121(10): 1712–1719. doi:10.1182/blood-2012-09-306639.

Стаття надійшла 29.07.2025 р.

Контакти: Андрій Білоусов an.belousov2012@ukr.net