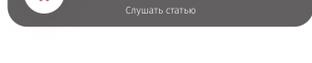


Антитромбин III

при кардиохирургических вмешательствах.



Слушать статью



ГЕПАРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: ПРИЧИНЫ И МЕТОДЫ БОРЬБЫ

ВЗРОСЛЫЕ

При проведении оперативных вмешательств с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) в качестве антикоагулянта чаще всего используется гепарин. При связывании данного антикоагулянта с антитромбином III происходит снижение активности фактора Ха и образования тромбина в 1000 раз. В связи с этим резистентность к гепарину у пациента способна привести к повышенной свертываемости крови и усилению риска тромбирования системы АИК во время операции, что может иметь крайне неблагоприятные последствия [1]. Гепаринорезистентность встречается у 22% пациентов, перенесших кардиохирургические операции с использованием АИК. Основной причиной данного состояния является снижение уровня антитромбина III (АТ III), из чего можно сделать вывод, что введение пациентам препарата АТ III сможет значимо повысить вероятность благоприятных исходов оперативного лечения. Описаны клинические случаи, иллюстрирующие развитие гепаринорезистентности у пациентов во время кардиохирургических операций с использованием АИК [1,2].

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

демонстрирующий эффективность препарата АТ III в профилактике тромбообразования и снижении гепаринорезистентности у пациента, которому проводилось хирургическое лечение с использованием АИК:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с этим, рекомендуется применение препаратов АТ III для устранения гепаринорезистентности у пациентов во время хирургического вмешательства с применением АИК [3].

- Пациент, получавший в предоперационном периоде гепарин в дозе 300 Ед/кг, активированное время свертывания крови (АВС) на момент начала операции составляло около 400 с.
- В интраоперационном периоде отмечалось снижение АВС до 360 с.
- Несмотря на введение гепарина, значения АВС \geq 400 с достичь не удавалось.
- При определении уровня АТ III показатель составил 10%.
- После введения 1000 МЕ препарата АТ III данный показатель составил 67% через 40 мин после введения, а АВС увеличилось до 400 сек.
- Эпизодов тромбообразования в системе АИК не зафиксировано, дополнительного введения гепарина не потребовалось, вводилась меньшая доза протамина (\leq 3 мг/кг).
- Послеоперационного кровотечения не наблюдалось.

ДЕТИ

У маленьких детей наблюдается более низкий уровень антитромбина III (АТ III), что способствует развитию гепаринорезистентности и повышает риск тромбообразования. Для повышения уровня АТ III в данном случае может проводиться переливание свежемороженой плазмы, а также введение концентратов АТ III [4]. По данным исследования, проведенного Andropoulos и соавт. выявлено, что низкие уровни АТ III коррелировали с более низкой активностью антифактора Ха после приема гепарина и с большей общей дозой гепарина [5].

При проведении опроса членов Общества кардиоанестезиологов выявлено, что при возникновении резистентности к гепарину 54,2% респондентов (95% ДИ, 50,0%-58,4%) назначали антитромбиновые концентраты в качестве терапии первой линии [6].

КАК СНИЗИТЬ РИСК ТРОМБОЗА ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО КОНТУРА АИК?

Для предотвращения тромбоза в экстракорпоральном контуре необходима адекватная антикоагулянтная терапия, наиболее предпочтительным препаратом для проведения которой является нефракционированный гепарин [4].

ИССЛЕДОВАНИЕ

проведенное российскими исследователями Национального медицинского исследовательского центра сердечно-сосудистой хирургии имени А.Н. Бакулева - Рыбкой М.М. и соавт. в 2020 г. - «Коррекция дефицита антитромбина в периоперационном периоде у кардиохирургических пациентов» [7]. Исследование демонстрирует эффективность вводимых препаратов АТ III для коррекции его дефицита у пациентов с сочетанием порока МК и ИБС:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с этим можно заключить, что интраоперационное введение концентрата АТ III позволяет эффективно профилактировать тромбообразование у пациентов, оперированных с использованием АИК. Результат был неоднократно воспроизводим и в других исследованиях [8,9].

- Цель исследования: оценить эффективность и безопасность медикаментозной коррекции дефицита АТ III в интраоперационном периоде у пациентов с сочетанием порока МК и ИБС.
- Обследовано 30 доноров и 46 пациентов с ИБС и патологией МК.
- Измерение анализов (гемоглобин, фибриноген, тромбоциты, АТ III, D-димер) проводили на 3 этапах: до кожного разреза, после ушивания операционной раны, через 24 ч после начала операции.
- В зависимости от уровня активности АТ III (cut-off 60%) пациенты с этапа 2 были разделены на 2 группы. Пациенты обеих групп получили лечение в соответствии со стандартным анестезиологическим протоколом, пациентам группы 2 дополнительно для коррекции дефицита АТ III вводили препарат АТ III
- По результатам разницы между группами по объему послеоперационной кровопотери, продолжительности искусственной вентиляции легких и времени пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии не обнаружено.
- Более низкая активность АТ в группе 2 сохранялась на всех этапах исследования. При нормировании снижения уровня АТ в группе 2 обнаружена более выраженная динамика.
- Аналогичные результаты получены для этапов 2 и 3 при нормировании восстановления активности АТ III.
- Обнаружена умеренная отрицательная корреляция снижения активности АТ и времени пережатия аорты, уровня D-димера и активности АТ на этапе окончания операции [7].

Кроме того, применение препаратов АТ III позволяет увеличить антикоагулянтный эффект гепарина и снизить его вводимую дозу [8,10]. Исследование, проведенное американскими учеными - Avidan и соавт. "Двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование III фазы эффективности рекомбинантного человеческого антитромбина у гепарин-резистентных пациентов, которым запланирована операция на сердце, требующая искусственного кровообращения" наглядно иллюстрирует положительное влияние АТ III на уровень АВС и снижение дозы вводимого гепарина во время операции по сравнению с плацебо:

- Проспективное двойное слепое многоцентровое исследование
- Включено 54 пациента, которым проводились операции с использованием АИК и у которых АВС после введения 400 ЕД/кг гепарина составляло менее 480 с.
- Рандомизация на 2 группы:
 - получающие рекомбинантный АТ (pAT) в дозе 75 МЕ/кг (n = 27)
 - получающие плацебо (n = 27)
- До введения исследуемого препарата статистически значимых различий в показателях АВС у пациентов в обеих группах не было (показатель составлял 415 с в группе плацебо и 424 с в группе рекомбинантного АТ).
- У пациентов, получавших pAT наблюдалась более выраженное повышение АВС через 5 минут после введения препарата и в течение всего послеоперационного периода по сравнению с группой плацебо (601 против 442 с, соответственно; p < 0,001).
- В группе pAT меньшему количеству пациентов понадобилось назначение дополнительных доз гепарина во время оперативного лечения с использованием АИК (46% против 78%; p = 0,02).
- Переливание свежемороженой плазмы в интраоперационном периоде (19% против 81%, соответственно; p < 0,001) и на протяжении всей госпитализации (48% против 85%; p = 0,009) понадобилось меньшему числу пациентов группы pAT по сравнению с группой плацебо.

В связи с этим можно сделать вывод, что АТ является препаратом выбора для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов, оперированных с использованием АИК [11].

КРОВОТЕЧЕНИЯ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АИК: ЧТО МОЖНО СДЕЛАТЬ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ РИСКА?

ВЗРОСЛЫЕ

Кровотечение после проведения кардиохирургических операций является распространенным серьезным осложнением, существенно увеличивающим риск неблагоприятных последствий. В настоящее время современные методы мониторинга и стратегии проведения гемостаза доступны не во всех медицинских учреждениях. В связи с этим проект проводимых гемотранфузий продолжает оставаться высоким (\geq 50% случаев). В связи с этим, Общество кардиоанестезиологов (SCA) создало Рабочую группу по уменьшению кровопотери во время кардиохирургических операций. Согласно консенсусу, в результате предоперационного введения гепарина у пациентов снижается уровень АТ III, что способствует развитию гепаринорезистентности и, как следствие, введению большей дозы гепарина. Введение высоких доз гепарина может привести к развитию кровотечения в послеоперационном периоде. Требуются высокие дозы протамина для нейтрализации гепарина, что повышает риск передозировки. В связи с этим для снижения гепаринорезистентности рекомендуется применение препаратов АТ III. Альтернативным источником АТ III может быть свежемороженая плазма (СЗП). Тем не менее, для лечения резистентных к гепарину предпочтительнее использовать препараты АТ III с целью минимизации рисков, связанных с переливанием СЗП [12].

ДЕТИ

Для того, чтобы понять, насколько актуальны данные рекомендации для детей, рассмотрим исследование, проведенное исследователями из клиники Мэйо (Ашikhмина и соавт.) в 2020 г. - "Образование тромбина и активность АТ III у младенцев, перенесших операцию с использованием АИК". Исследование наглядно демонстрирует взаимосвязь между уровнем антитромбина и и риском возможных кровотечений вследствие недостаточности тромбина:

- Включено 25 младенцев весом менее 10 кг, которым проводилось кардиохирургическое вмешательство с использованием АИК.
- Проводилось определение уровня АТ III до введения гепарина перед операцией, после отсоединения АИК и введения протамина и после закрытия операционной раны.
- Наблюдалось статистически значимое снижение уровня тромбина вскоре после отсоединения от АИК по сравнению с исходным уровнем.
- Среднее значение времени задержки образования тромбина было увеличено (4,0 против 5,5 минут, p = 0,013), а пиковый уровень и количество синтезируемого тромбина снизились почти в 3 раза (80,7 против 25,1 нмоль, p < 0,001; 1264 против 476 нмоль, p < 0,001, соответственно).
- Это сопровождалось снижением активности АТ III (59,8% против 50,1%, p = 0,001).
- После переливания тромбоцитарной массы и криопреципитата уровень АТ III незначительно увеличился (59,8% против 55,4%, p = 0,042), однако уровень тромбина оставался сниженным [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В связи с этим, восполнение уровня АТ III может быть способно профилактировать развитие послеоперационных кровотечений, а также снизить вводимые дозы протамина во избежания передозировки как у взрослых пациентов, так и у детей, которым проводится кардиохирургическое лечение с использованием АИК [13]. Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что применение препаратов АТ III позволяет снизить уровень гепаринорезистентности, эффективно профилактировать тромбообразование и кровотечения у пациентов, оперированных с использованием АИК. В связи с этим рекомендуется рассматривать АТ III в качестве препарата, устраняющего дефицит АТ III, с которым и связано развитие вышеуказанных осложнений [3,11,12].

При наличии подозрений и для возможности обеспечения доступа пациентов к специфическим естественным антикоагулянтам своевременно уведомлений свергнутости крови.

Вы можете воспользоваться программой бесплатной диагностики.

БЕСПЛАТНАЯ ДИАГНОСТИКА

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Authors/Task Force Members, Kunst G, Milojevic M, et al. 2019 EACTS/EAATA/EBCC guidelines on cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. Br J Anaesth. 2019;123(6):713-757. doi:10.1016/j.bja.2019.09.012
- Heller EL, Paul L. Anticoagulation management in a patient with an acquired antithrombin III deficiency. J Extra Corpor Technol. 2001;33(4):245-248
- Kanbak M. The treatment of heparin resistance with Antithrombin III in cardiac surgery. Can J Anaesth. 1999;46(6):581-585. doi:10.1007/BF03013551
- Sebastian R, Ahmed M. Blood Conservation and Hemostasis Management in Pediatric Cardiac Surgery. Front Cardiovasc Med. 2021;8:689623. Published 2021 Aug 19. doi:10.3389/fcvm.2021.689623
- Andropoulos DB, Fraser CD Jr. Antithrombin levels during pediatric cardiopulmonary bypass: Key to changing a decades-old paradigm? Society of Cardiovascular Anesthesiologists Members. Anesth Analg. 2019;129(2):e41-e44. doi:10.1213/ANE.0000000000003981
- Sniescinski RM, Bennett-Guerrero E, Shore-Lesserson L. Anticoagulation Management and Heparin Resistance During Cardiopulmonary Bypass: A Survey of Society of Cardiovascular Anesthesiologists Members. Anesth Analg. 2019;129(2):e41-e44. doi:10.1213/ANE.0000000000003981
- М.М. Рыбка, Е.А. Роговская, Б.В. Мещанов, О.В. Лагутина КВМФ. Коррекция дефицита антитромбина в периоперационном периоде у кардиохирургических пациентов (д. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;3:1-25.
- Rossi M, Martinelli L, Storti S, et al. The role of antithrombin III in the perioperative management of the patient with unstable angina. Ann Thorac Surg. 1999;68(6):2231-2236. doi:10.1016/s0003-4975(99)00864-4
- Muedra V, Bonanad S, Gómez M, Villalonga V, Sánchez F, Llopis JE. Relationships between antithrombin activity, anticoagulant efficacy of heparin therapy and perioperative variables in patients undergoing cardiac surgery requiring cardiopulmonary bypass. Perfusion. 2011;26(6):487-495. doi:10.1177/0267659111412999
- Ranucci M, Baryshnikova E, Crapelli GB, Woodruff SB, Paez A, Pelissero G. Preoperative antithrombin supplementation in cardiac surgery: a randomized controlled trial. J Thorac Cardiovasc Med. 2013;145(5):1393-1399. doi:10.1016/j.jtcvs.2012.09.061
- Spieß BD. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. Ann Thorac Surg. 2008;85(6):2153-2160. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.02.037
- Raphael J, Mazer CD, Subramani S, et al. Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Improvement Advisory for Management of Perioperative Bleeding and Hemostasis in Cardiac Surgery [published correction appears in Anesth Analg. 2020 Feb;130(2):e44]. Anesth Analg. 2019;129(5):1209-1221. doi:10.1213/ANE.0000000000004355
- Ashikhmina E, Johnson PM, Aganga DO, et al. Thrombin Generation and Antithrombin Activity in Infants Undergoing Cardiopulmonary Bypass-An Exploratory Study. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2020;34(8):2083-2090. doi:10.1053/j.jvca.2019.12.008

WV-MEDMAT-98299 февраль 2024

Для специалистов здравоохранения. Размещенная информация не является рекомендацией компании Takeda, рекламной компанией или ее продуктом, не должна быть основанием для принятия каких-либо решений или осуществления каких-либо действий. Решение о выборе метода лечения конкретного пациента должно приниматься лечащим врачом.



Владельцем сайта www.scpcd.ru является ООО «Такэда Фармасьютикалс». Заявление о нарушении авторских и смежных прав может быть отправлено по адресу support@takeda.com

© Takeda, 2023. Все права защищены. 119048 Москва, ул. Усачёва дом 2, стр.1. Бизнес-центр «Космос»

Правовая информация
Политика обработки персональных данных
Политика конфиденциальности

Возраст 18+, для распространения на территории РФ