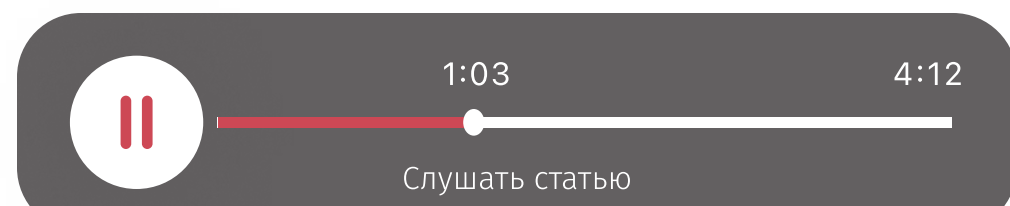


# Антитромбин III и резистентность к гепарину:

## рациональные стратегии лечения



### ГЕПАРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ В ХИРУРГИИ: ВЫБОР НАИБОЛЕЕ ПОДХОДЯЩЕЙ СТРАТЕГИИ ЛЕЧЕНИЯ

Антитромбин (АТ) обеспечивает 80 % снижения необратимой активности тромбина. В присутствии гепарина ингибирующее действие АТ усиливается в десятки тысяч раз. Гепарин является коферментом АТ. Взаимодействуя с активным центром, АТ вызывает конформационные изменения в нем и способствует образованию комплекса «тромбин – антитромбин» [1]. Резистентность к гепарину при проведении хирургического лечения часто связана с недостаточностью антитромбина III (АТ III), причинами которой могут быть нарушение функции печени, сепсис, ДВС-синдром, терапия препаратами аспарагиназы, использование аппарата искусственного кровообращения при проведении хирургического лечения. Подозрение на резистентность к гепарину возникает, когда для достижения терапевтического диапазона активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), требуется больше гепарина по сравнению со стандартными дозами [2]. Вариантами терапии при данном состоянии является введение препарата АТ III, либо свежезамороженной плазмы (СЗП). Таким образом возникает вопрос - какой же метод является наиболее предпочтительным.

#### ВИРУСНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ

Известно, что при введении СЗП может возникнуть риск передачи вирусных заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С. При производстве препарата АТ III проводится полная инактивация всех вирусных частиц, что делает его потенциально более безопасным по сравнению с СЗП. О случаях передачи вирусных инфекций у пациентов, получавших препараты АТ III при отсутствии переливаний крови не сообщалось [3].

#### ПЕРЕГРУЗКА ЖИДКОСТЬЮ

Еще одним возможным осложнением, связанным с введением СЗП, может являться перегрузка жидкостью, что может быть особенно нежелательно для пациентов с сердечной недостаточностью.

Терапия АТ III связана с введением относительно небольшого объема жидкости по сравнению с СЗП, что позволяет профилактировать нежелательную перегрузку жидкостью и связанные с ними осложнения (отек легких, головного мозга), а также гемодилюцию. Вследствие выраженной гемодилюции пациенту может потребоваться переливание определенных компонентов крови (эритроциты, тромбоциты), что также увеличивает риск передачи вирусных инфекций [3].

#### КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Lemmer и соавт. проведено исследование, иллюстрирующее влияние препарата АТ III на резистентность к гепарину. В исследование было включено 53 пациента, которым проводилось оперативное лечение с использованием аппарата искусственного кровообращения и у которых была обнаружена гепаринорезистентность перед проведением операции.

Наличие гепаринорезистентности определялось при времени свертывания крови (АВС), активируемом каолином, не более 600 с после введения гепарина в дозе 600 ЕД/кг. Проводилось определение уровня АТ III в крови, после чего вводился препарат АТ III и осуществлялось повторное определение показателя. При значении АВС < 600 с повторно вводился препарат АТ III в дозе 500 ЕД.

Изначальное снижение уровня АТ III отмечалось у 45 пациентов из 53 (85%), средний уровень АТ III в исследуемой группе составил 67% (норма 80-120%). Введение концентрата АТ III (500 Ед у 45 пациентов и 1000 Ед у 8 пациентов) привело к увеличению среднего времени активации свертывания крови с 492 до 789 с без дополнительного введения гепарина. У 1 пациента целевого АВС достичь не удалось, несмотря на введение более 600 ЕД/кг гепарина и 1000 ЕД концентрата АТ III [4].

Исходя из этого можно сделать вывод, что применение препарата АТ III позволяет с высокой долей эффективности устранить гепаринорезистентность без риска передачи вирусных инфекций, перегрузки жидкостью и гемодилюции [3,4].

### Определение стратегии ведения беременности у пациенток с недостаточностью АТ III на примере клинического случая

У пациенток с недостаточностью АТ III значимо увеличивается риск тромбозомболических осложнений во время беременности. В связи с этим актуальным остается вопрос их профилактики.

Венозные тромбозомболические осложнения (ВТЭО) возникают вследствие нарушения кровообращения (застой крови), повреждения эндотелия сосудов, повышенной способности крови к образованию тромба (гиперкоагуляция и ингибирование фибринолиза), а также при сочетании этих причин [5]. При недостаточности антитромбина III нарушается процесс формирования кровяного сгустка не останавливается вовремя. Возникает повышенная склонность к образованию тромбов.

#### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Как может проявляться недостаточность АТ III и как можно профилактировать развитие ВТЭО у беременных пациенток проиллюстрируем на клиническом случае:

У беременной пациентки 19 лет в анамнезе - 2 выкидыша в первом триместре беременности. Семейный анамнез отягощен по ВТЭО. У матери и двух братьев - врожденная недостаточность АТ III. При определении уровня АТ III у данной пациентки до беременности показатель составил 51%, что было расценено как наличие врожденной недостаточности. Определение антигена АТ III у данной пациентки не проводилось.

После подтверждения факта наличия беременности, учитывая наличие выкидышей в анамнезе и врожденную недостаточность АТ III, пациентке назначена терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в суточной дозе 14 000 МЕ для снижения риска развития ВТЭО под контролем анти-Ха и АТ III. На этом фоне активность анти-Ха находилась в диапазоне от 0,46 до 0,79 МЕ/мл в течение первых 6 месяцев беременности, что свидетельствовало о наличии у пациентки резистентности к гепарину на фоне недостаточности АТ III. В третьем триместре беременности активность анти-Ха снизилась до 0,23 - 0,45 МЕ/мл. На протяжении всей беременности уровень D-димера был снижен (93-317 мкг/л), уровень АТ до 28-й недели гестации составлял 33-35%, после - 46-57%. При попытке повысить дозу НМГ наблюдалось еще большее снижение уровня АТ III.

На 39 неделе беременности проведено кесарево сечение (КС) в связи с тазовым предлежанием плода. Перед родоразрешением уровень АТ III составлял 54%. С целью предотвращения развития ВТЭО за 3 часа до КС пациентке введен концентрат АТ III в дозе 3000 МЕ внутривенно. Через 8 часов введен НМГ в дозе 4500 МЕ. Уровень АТ III через 2 часа после инфузии составил 112%, а минимальный уровень на следующий день - 65%.

Родился мальчик весом 2610 г, при обследовании которого в дальнейшем не было выявлено недостаточности АТ III. Выраженного кровотечения во время проведения КС и в послеоперационном периоде не наблюдалось. Уровень АТ III определялся ежедневно - перед каждым введением препарата АТ III (2000 МЕ), значения находились в диапазоне от 60 до 100% [6].

**Применение концентрата антитромбина III является прорывом в лечении тромбофилий. Введение этого нового подхода в клиническую практику может позволить значимо снизить риски ВТЭО у беременных с врожденным дефицитом антитромбина III, а также резистентностью к гепарину [7]. Применение препарата антитромбина III уже включено в клинические рекомендации по интенсивной терапии [5] благодаря высокой клинической целесообразности применения.**

### КОВАЛЕНТНЫЙ АНТИТРОМБИН-ГЕПАРИНОВЫЙ КОМПЛЕКС - ПРЕИМУЩЕСТВА ПРИМЕНЕНИЯ

Нефракционированный гепарин (НФГ) и низкомолекулярный гепарин (НМГ) в течение длительного времени используются в качестве препаратов первой линии антикоагулянтной терапии для профилактики и лечения ВТЭО. Несмотря на это, появилось поколение антикоагулянтов, обладающих большей безопасностью и эффективностью [8].

ТАКИМ ПРЕПАРАТОМ ЯВЛЯЕТСЯ КОВАЛЕНТНЫЙ АНТИТРОМБИН-ГЕПАРИНОВЫЙ КОМПЛЕКС (АГК).

Первые препараты АГК имели больший период полувыведения при внутривенном введении по сравнению с НФГ, но не повышали активность антифактора Ха и не могли катализировать инактивацию тромбина. Однако конъюгат последнего поколения, разработанный Chan и коллегами, обладает рядом новых свойств, таких как более высокая скорость прямого ингибирования тромбина, катализация ингибирования фермента-коагулянта с очень высокой специфической активностью [8].

**В отличие от НФГ, АГК способен инактивировать тромбин.** При сходном антитромботическом эффекте применение АГК сопряжено с меньшим риском развития кровотечений по сравнению с препаратами гепарина [8]. В настоящее время АГК используется в качестве покрытия для поверхностей устройств, контактирующих с кровью для предотвращения тромбообразования и выхода устройств из строя [9].

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что применение препаратов АТ III может позволить профилактировать тромбообразование и снизить резистентность к гепарину, в том числе, во время беременности [3,4,6]. Применение препаратов АТ III имеет более высокий уровень безопасности и меньшее количество нежелательных побочных эффектов по сравнению с СЗП [3]. В настоящее время создан антикоагулянтный препарат - конъюгированный АГК который позволяет эффективно предотвращать и лечить ВТЭО при более низком риске развития кровотечений по сравнению с препаратами гепарина [8,9].

**При наличии подозрений и для возможности обеспечения доступа пациентов к специфической терапии необходимо своевременное проведение диагностики недостаточности естественных антикоагулянтов и редких нарушений свертывания крови. Вы можете воспользоваться программой бесплатной диагностики.**

БЕСПЛАТНАЯ  
ДИАГНОСТИКА



#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Jones A.J., O'Mara K.L., Kelly B.J., Samraj R.S. The Impact of Antithrombin III Use in Achieving Anticoagulant Goals in Pediatric Patients. J. Pediatr. Pharmacol. Ther. 2017; 22(5): 320-325.
- Levy JH, Connors JM. Heparin Resistance - Clinical Perspectives and Management Strategies. N Engl J Med. 2021;385(9):826-832. doi:10.1056/NEJMra2104091.
- 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
- Lemmer JH Jr, Despotis GJ. Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery. J Thorac Cardiovasc Surg. 2002;123(2):213-217. doi:10.1067/j.mtc.2002.119060
- Шмаков Р.Г., Пырегов А.В., Вавилова Т.В. и др. Клинические рекомендации. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоэмболия. КР 723. 2022
- Tsikouras P, Christoforidou A, Bothou A, et al. Overcoming heparin resistance in pregnant women with antithrombin deficiency: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2018;12(1):169. Published 2018 Jun 16. doi:10.1186/s13256-018-1711-2
- Liu S. et al. Epidemiology of Pregnancy-associated Venous Thromboembolism: A Population-based Study in Canada // J. Obstet. Gynaecol. Canada. Elsevier Masson SAS, 2009. Vol. 31, № 7. P. 611-620.
- Patel S, Berry LR, Chan AK. Covalent antithrombin-heparin complexes. Thromb Res. 2007;120(2):151-160. doi:10.1016/j.thromres.2006.08.003
- Kyla N. Sask, Leslie R. Berry, Anthony K.C. Chan, and John L. BrashLangmuir. Modification of Polyurethane Surface with an Antithrombin-Heparin Complex for Blood Contact: Influence of Molecular Weight of Polyethylene Oxide Used as a Linker/Spacer. 2012 28 (4), 2099-2106 DOI: 10.1021/la203821g

WV-MEDMAT-98302 апрель 2024

Для специалистов здравоохранения. Размещенная информация не является рекомендацией компании Тakeda, рекламой компании или ее продукции, 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.



Правовая информация

Политика обработки персональных данных  
Политика конфиденциальности

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

© Takeda, 2023. Все права защищены.

119048 Москва, ул. Усачева дом 2, стр.1, Бизнес-центр «Фьюжн Парк».

Возраст 18+, для распространения на территории РФ