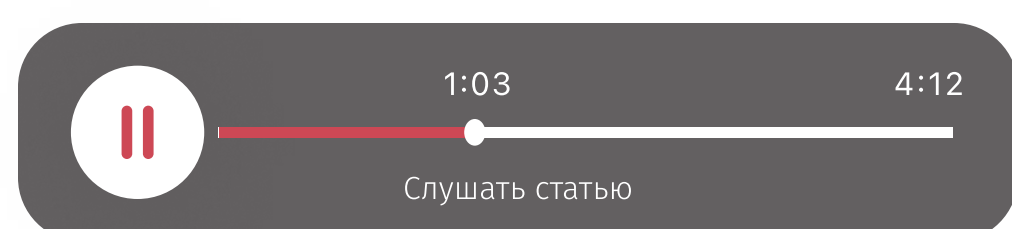


Антитромбин III

у пациентов на ЭКМО



АНТИТРОМБИН III, КООГУЛЯЦИЯ И ВОСПАЛЕНИЕ

Гуморальные и клеточные компоненты иммунитета взаимосвязаны и в равной степени имеют связь с путями коагуляции и воспаления. Природные белки-антикоагулянты, такие как антитромбин III (АТ III), ингибитор пути тканевого фактора и протеин С, оказывают ингибирующее влияние на провоспалительные медиаторы. Воспаление, наоборот, снижает их антикоагулянтную активность, и, при достаточной выраженности, способно привести к системной коагуляции (например, при ДВС-синдроме и тяжелом сепсисе).

АТ III представляет собой **ингибитор сериновой протеазы с выраженной антикоагулянтной активностью и противовоспалительными свойствами**. Было показано, при введении пациентам с врожденной или приобретенной недостаточностью АТ III концентрата АТ III происходит нормализация гемостаза и снижается выраженность воспаления.

АТ III оказывает влияние на воспаление не только посредством ингибирования тромбина и других факторов свертывания крови, индуцирующих повышение активности цитокинов и взаимодействие лейкоцитов с эндотелиальными клетками, но также за счет некоагуляционных эффектов, таких как прямое взаимодействие с клеточными медиаторами воспаления.

Имеются данные о том, что концентрат АТ III может использоваться в ряде клинических случаев в качестве противовоспалительной терапии. Например, при лечении приобретенной недостаточности АТ III, при котором часто развиваются тромбозы при выраженном воспалении [1].

ОСЛОЖНЕНИЯ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ЭКМО: ГЕПАРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) часто является жизненно необходимым методом лечения у пациентов с тяжелой пневмонией [2]. Одними из серьезных осложнений при проведении ЭКМО являются кровотечения и тромбозы, а также развитие гепаринорезистентности. Данные осложнения способны привести к вынужденному прекращению этой жизненно важной процедуры.

Гепаринорезистентностью считается необходимость увеличения дозы вводимого гепарина свыше 35 000 ЕД/сут. [3] для достижения желаемого антикоагулянтного эффекта на основе значений анти-Ха, АЧТВ или времени активированного свертывания крови (АСК) [4]. Основной причиной гепаринорезистентности при проведении ЭКМО является недостаточность АТ III в связи с развитием коагулопатии потребления [3]. Классическое лечение гепаринорезистентности включает введение нарастающих доз гепарина для связывания всего доступного в кровотоке АТ III, добавление концентрата экзогенного АТ III или переливание свежезамороженной плазмы (СЗП) в качестве источника АТ III [4]. Терапевтический эффект гепарина не может быть достигнут при уровне АТ III менее 50% [5].

ВВЕДЕНИЕ СВЕЖЕЗАМОРОЖЕННОЙ ПЛАЗМЫ В КАЧЕСТВЕ ИСТОЧНИКА АТ III ИМЕЕТ РЯД ВЫРАЖЕННЫХ НЕДОСТАТКОВ:

Введение концентрата АТ III не ассоциировано с возникновением данных осложнений, что делает его более предпочтительным при использовании у пациентов на ЭКМО.

Перед применением СЗП необходимо проведение тестов на совместимость.

Введение СЗП сопряжено с риском передачи инфекционных заболеваний (ВИЧ, гепатиты В и С).

Перегрузка объемом, вследствие введения большого количества СЗП (для восстановления нормального уровня АТ III могут потребоваться большие объемы СЗП, примерно 20 мл/кг, т.к. содержит в 1 мл только 1 ЕД антитромбина). В результате возможно развитие таких осложнений как перегрузка кровообращения, связанная с переливанием крови (ТАСО), или острое повреждение легких (TRALI) [4].

Исследования показали, что клинический ответ на более низкие дозы гепарина может быть достигнут при поддерживающей терапии препаратами АТ III. Международными рекомендациями организации по экстракорпоральной поддержке жизни (ELSO) определены целевые показатели антитромбина в крови – 50-80% [6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ, проведенного в Италии, показали, что через 24-72 ч после начала проведения ЭКМО [7]

АКТИВНОСТЬ АНТИТРОМБИНА

71,2% ПАЦИЕНТОВ

У 34 человек, получавших концентрат АТ III, активность увеличилась (с 54 ± 9 до 84 ± 13%; p < 0,001)

ДОЛЯ ЛИЦ С ПОКАЗАТЕЛЕМ АЧТВ

≥1,5 (С 21/34 [62%] ДО 31/34 [91%]; P = 0,004)

ДОЗА ГЕПАРИНА ОСТАВАЛАСЬ ПОСТОЯННОЙ

(ОТ 19 ± 7 ДО 19 ± 6 МЕ/КГ/Ч; P = 0,543)

УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО БЕЛКА СНИЗИЛСЯ

(С 17 ±10 ДО 13 ± 9 МГ/ДЛ; P = 0,013)

СРЕДИ ЛИЦ С ИСХОДНЫМ АЧТВ

<1,5

показатель АЧТВ оставался сниженным у 3 из 13 субъектов

Проспективное рандомизированное контролируемое исследование по применению препарата АТ III при ЭКМО выявило взаимосвязь между уровнями антитромбина в плазме крови и дозой вводимого гепарина. Расчетное снижение дозы гепарина составило -2,79 МЕ/кг/ч (95% ДИ, -6,04–0,47 МЕ/кг/ч) при введении препарата пациентам с активностью антитромбина менее 80%, и -7,36 МЕ/кг/ч (-11,90–2,81 МЕ/кг/час) при активности менее 60% [5].

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость определения активности АТ III и коррекции его значений ниже 50-60%, при этом предпочтение должно отдаваться концентрату антитромбина для обеспечения надлежащего качества оказания медицинской помощи [8].

ТРОМБОЗЫ И КРОВОТЕЧЕНИЯ

При проведении ЭКМО необходимо одновременное предотвращение тромбозов внутри контура и кровотечений у пациента. Несмотря на усилия специалистов, частота развития данных осложнений остается высокой. В настоящее время четких рекомендаций по проведению антикоагулянтной терапии пациентам данной когорты нет. В связи с чем в отношении применения препаратов АТ III у таких пациентов ведутся дискуссии [9].

ВЗРОСЛЫЕ

Применение препаратов АТ III может значимо снизить дозу вводимого гепарина во время ЭКМО. Однако, введение АТ III увеличивает риск развития кровотечений. В связи с этим Morrisette и соавт. было проведено ретроспективное наблюдательное исследование, целью которого была оценка влияния препаратов АТ III на адекватность антикоагулянтного эффекта и безопасность в отношении кровотечений у взрослых пациентов, находящихся на ЭКМО. Терапию препаратом АТ III начинали при субтерапевтических уровнях анти-Ха (0,1-0,29 Ед/мл - для протокола, включавшего кровотечение) и 0,21-0,49 Ед/мл для протокола, не включавшего кровотечение), уровень АТ III был <50%. Скорость вводимого нефракционированного гепарина составляла 15-20 единиц/кг/ч. Оценивались антикоагулянтный эффект гепарина и наличие кровотечений за 24 часа до и после приема антитромбина.

Препарат АТ III во время проведения ЭКМО получали 14 пациентов. Тринадцать пациентов (92%) достигли целевого уровня АТ III после введения препарата. Уровень АТ III поддерживался в пределах целевого диапазона в 52% случаев в период проведения исследования. Четыре случая кровотечения произошли до и 10 случаев - после введения препаратов АТ III (p = 0,26), при этом значительно чаще проводилось переливание тромбоцитарной массы (до антитромбина = 0,5 единицы, после антитромбина = 4,5 единицы; p = 0,01).

Из этого исследования можно сделать вывод, что антикоагулянтный эффект гепарина усиливался при введении препарата АТ III, однако частота кровотечений становилась выше по сравнению с группой не получающих данный препарат [10].

ДЕТИ

Особенно сложным и важным вопросом является использование препаратов АТ III у новорожденных детей, так как риск кровотечений у данных пациентов особенно высок. В связи с этим Stansfield и соавт. провели ретроспективное когортное исследование, целью которого было изучение влияния препарата АТ III на развитие геморрагических и тромботических осложнений и продолжительность жизни у новорожденных, которым проводится ЭКМО.

В исследовании было включено 162 младенца с гипоксической дыхательной недостаточностью, которым проводилась ЭКМО. Пациенты были разделены на 2 группы: получающих препарат АТ III (n=72) и группу контроля (стандартная антикоагулянтная терапия) (n=90).

По результатам исследования, у младенцев, получавших препарат АТ III во время проведения ЭКМО, наблюдалось меньше тромботических и геморрагических осложнений по сравнению с младенцами, получавшими стандартную антикоагулянтную терапию (40,3% против 66,7%, p<0,001). Инфузия препаратов крови была меньше в группе АТ III (54,7±20,1 против 67,4±34,9 мл/кг в день, p=0,001). Более строгий контроль активированного времени свертывания крови и высокие уровни анти-Ха наблюдались в группе АТ III. Продолжительность жизни не различалась между группами. Из этого следует вывод, что применение препарата АТ III у новорожденных, находящихся на ЭКМО, способно значимо снизить риск тромботических и геморрагических осложнений [11].

В настоящее время отсутствуют четкие рекомендации по применению препарата АТ III у пациентов на ЭКМО. Однако многие клинические центры успешно применяют данный препарат для лечения своих пациентов [12]. Отсутствие повсеместно распространенных рекомендаций связано с недостатком проспективных исследований, а также с отсутствием финансовых возможностей проведения терапии АТ III всем пациентам на ЭКМО у медицинских учреждений [12].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, Levi M. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications. *Thromb Haemost.* 2016;115(4):712-728. doi:10.1160/TH15-08-0687)
- Ройтман Е.В. Комментированный анализ «Руководства по антикоагуляции» от Extracorporeal Life Support Organization. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020;(3):–
- Levy J.H., et al. How to manage anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2022; 48:1076-1079.
- Chlebowski M.M., et al. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMOC. *Critical Care* 2020; 24:19.
- Panigada M., et al. A Randomized Controlled Trial of Antithrombin Supplementation During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med* 2020 Nov; 48(11):1636-1644.
- McMichael A.B.V., et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines. *ASAIO J.* 2022 Mar 1; 68(3):303-310.
- Iapichino G.E., et al. Antithrombin During Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adults: National Survey and Retrospective Analysis. *ASAIO Journal* 2019; 65:257-263.
- Ройтман Е.В. Комментированный анализ «Руководства по антикоагуляции» от Extracorporeal Life Support Organization. Тромбоз, гемостаз и реология. 2020; (3):4-10.
- Chlebowski MM, Baltagi S, Carlson M, Levy JH, Spinella PC. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. *Crit Care.* 2020;24(1):19. Published 2020 Jan 20. doi:10.1186/s13054-020-2726-9.
- Morrisette MJ, Zomp-Wiebe A, Bidwell KL, et al. Antithrombin supplementation in adult patients receiving extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion.* 2020;35(1):66-72. doi:10.1177/0267659119856229.
- Stansfield BK, Wise L, Ham PB 3rd, et al. Outcomes following routine antithrombin III replacement during neonatal extracorporeal membrane oxygenation. *J Pediatr Surg.* 2017;52(4):609-613. doi:10.1016/j.jpedsurg.2016.10.047.
- Protti A, Iapichino GE, Di Nardo M, Panigada M, Gattinoni L. Anticoagulation Management and Antithrombin Supplementation Practice during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Worldwide Survey. *Anesthesiology.* 2020;132(3):562-570. doi:10.1097/ALN.0000000000003044.

VV-MEDMAT-100475 февраль 2024

Для специалистов здравоохранения. Размещенная информация не является рекомендацией компании Takeda, 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 «Такеда 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 «Фьюжн Парк».

Возраст 18+, для распространения на территории РФ