

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАТА АНТИТРОМБИНА В МНОГОПРОФИЛЬНОЙ КЛИНИКЕ

И.С. Кириенко¹, А.Ю. Буланов^{1,2}, И.Б. Симарова², С.В. Дзюба²

¹ ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва

² ГБЗУ «Городская клиническая больница № 52 ДЗМ», Москва

Тромбозы и тромбоземболии являются одной из частых и грозных проблем, встречающихся практически у всех категорий пациентов как в отделениях интенсивной терапии, так и в стационарных отделениях многопрофильной клиники. Целью исследования явился анализ клинических ситуаций, потребовавших применения концентрата антитромбина (АТ) в рамках практики отделений реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 38 пациентов с приобретенным дефицитом АТ за 2016 г., которым проводилась заместительная терапия. При проведении анализа клинических ситуаций, потребовавших применения концентрата АТ, было выявлено, что наиболее часто необходимость введения препарата АТ возникает у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, тромбозами и у пациентов с сепсисом. При этом расчетные методики определения необходимой дозировки не обеспечивают получения оптимального уровня активности АТ, а конечная эффективность антикоагулянтной терапии не зависит от суммарной дозировки вводимого препарата.

- **Ключевые слова:** антитромбин, антикоагулянтная терапия, тромбоз, тромбоземболия

Для корреспонденции: Кириенко Ирина Сергеевна — клинический ординатор кафедры анестезиологии и реанимации Российского университета дружбы народов; e-mail: ira.kiriencko2014@yandex.ru

Для цитирования: Кириенко И.С., Буланов А.Ю., Симарова И.Б., Дзюба С.В. Опыт применения концентрата антитромбина в многопрофильной клинике. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2018;2:46–50.

EXPERIENCE WITH THE USE OF ANTITHROMBIN III CONCENTRATE IN A MULTIDISCIPLINARY CLINIC

I.S. Kirienko¹, A.Yu. Bulanov^{1,2}, I.B. Simarova², S.V. Dzyuba²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Moscow

² City Clinical Hospital № 52, Moscow

Thrombosis and thromboembolism are one of the frequent serious and complications in all groups of patients and can lead to death. The purpose of our study was to analyze the clinical situations that required the use of antithrombin concentrate in the practice of intensive care units within the framework of a multidisciplinary hospital. A retrospective analysis was performed of the treatment of 38 patients with acquired antithrombin deficiency in 2016, which was treated with antithrombin. The analysis of the clinical situations that required the use of antithrombin concentrate revealed that the most frequent need for the use of the drug occurs in patients with malignant blood diseases, liver and kidney diseases and in patients with sepsis. Also, the calculation methods for determining the required dosage do not provide an optimal level of AT activity, and the efficacy of anticoagulant therapy does not depend on the total dosage of the drug administered.

- **Keywords:** antithrombin, anticoagulant therapy, thrombosis, thromboembolism

For correspondence: Kirienko Iryna Sergeevna — resident of the anesthesiology and intensive care department, medical institute, RUDN, Moscow

For citation: Kirienko IS, Bulanov AYu, Simarova IB, Dzyuba SV. Experience with the use of Antithrombin III concentrate in a multidisciplinary clinic. Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2018;2:46–50.

DOI: 10.21320/1818-474X-2018-2-46-50



Введение. Тромбозы и тромбоземболии являются одними из частых и опасных проблем, встречающихся практически у всех категорий пациентов как в отделениях интенсивной терапии, так и в других отделениях много-

профильной клиники. Антикоагулянтная терапия и профилактика тромбоземболических осложнений (ТЭО) занимают важное место в различных отраслях современной клинической практики, однако, к сожалению, им не всег-

да уделяется достаточно внимания. Ретроспективные анализы показали, что у 50–55 % пациентов, умерших от тромбоэмболических осложнений, были допущены ошибки в антикоагулянтной терапии [1]. По данным Клигуленко Е.Н., ошибки профилактики, диагностики и лечения ТЭО входят в разряд наиболее часто допускаемых ошибок в медицинской практике [1]. Как показало исследование Полохова Д.М. и соавт., у 39,4 % умерших пациентов введение нефракционных гепаринов (НФГ) проводилось в дозах, которые не повлияли на показатели АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время). У 11,1 % пациентов, получавших антикоагулянты, режим стартовой антитромботической терапии не показал должной антикоагулянтной эффективности. У 57 % пациентов была проведена неэффективная антикоагулянтная профилактика, при этом в день диагностики тромбоза тест АЧТВ выявил гиперкоагуляцию в 29 % случаев [2]. Гепаринорезистентность — важная причина недостаточной эффективности антикоагулянтной терапии. Данное состояние характеризуется отсутствием ожидаемого эффекта от введения гепарина, например, прироста АЧТВ более 1,4 от нормального значения при применении НФГ [3]. Гепарин оказывает свое действие только при наличии полноценного АТ в крови. Активность данного физиологического антикоагулянта является важным аспектом формирования кривой доза–ответ гепарина, а его недостаточность — ведущая причина гепаринорезистентности [4, 15].

Оценка уровня АТ необходима как в рамках мониторинга гепаринотерапии, так и для выявления причин резистентности больных к гепарину. В основе механизмов гепаринорезистентности в подавляющем большинстве случаев лежит количественный или качественный дефицит АТ. За последние 5 лет отмечается возрастание интереса к изучению эффективности АТ при различных тромбофилических состояниях [3, 5]. АТ — гликопротеид, синтезирующийся в печени и эндотелии сосудов и оказывающий ингибирующее действие на тромбин и факторы свертывающей системы крови (Ха, IXa, XIa, XIIa). АТ является самым сильным естественным ингибитором каскада свертывания крови и играет фундаментальную роль в поддержании гемостатического баланса, кроме того, обладает противовоспалительными свойствами [6, 7].

АТ обеспечивает 80 % снижения необратимой активности тромбина [3]. 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–анти-тромбин» [3]. Активность АТ в плазме крови у здорового человека находится в диапазоне от 80 до 120 % [3]. Рекомендуемые показания к проведению заместительной терапии концентратом АТ: снижение активности уровня АТ в плазме менее 70 % [16].

Дефицит АТ может быть врожденным и приобретенным.

Распространенность врожденного дефицита АТ составляет 1/2,000–5,000 в общей популяции и 2–3 % у пациентов с тромбозами [9–10]. Разделяют два типа:

1. Тип I (количественный дефект) — пропорциональные уменьшения концентрации и функциональной активности АТ.
2. Тип II (качественный дефект) — нормальный уровень белка, но снижение его функциональной активности вследствие снижения чувствительности к гепарину, снижения инактивирующего эффекта в отношении тромбина [8–12].

Причины приобретенного дефицита АТ:

1. Снижение синтеза: синдром недостаточности питания, заболевания печени, неонатальный период.
2. Увеличение потребления: ДВС-синдром (диссеминированное внутрисосудистое свертывание), веноокклюзионная болезнь при трансплантации костного мозга, оперативное вмешательство, преэклампсия.
3. Повышенная потеря: экстракорпоральные методы лечения, нефротический синдром, массивная кровопотеря и другие.
4. Связанный с применением лекарственных препаратов: L-аспарагиназы, эстрогенов, гепарина [13, 14].

Цель исследования. Анализ клинических ситуаций, потребовавших применения концентрата антитромбина в рамках практики отделений реанимации и интенсивной терапии многопрофильного стационара.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ историй болезни 38 пациентов с приобретенным дефицитом антитромбина за 2016 г., которым проводилась заместительная терапия концентратом антикоагулянта.

Структура патологии пациентов, вошедших в исследование, представлена на рис. 1.

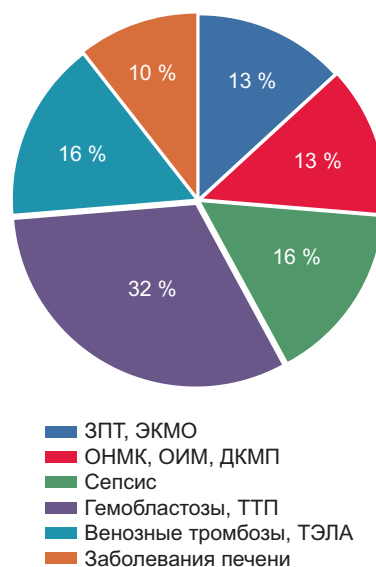


РИС. 1. Структура патологий у исследуемых пациентов. ЗПТ — заместительная почечная терапия; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ТТП — тромбоцитопеническая пурпура; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии

Таблица 1

Динамика активности антитромбина до и после введения препарата у исследуемых пациентов

Патологии	Активность антитромбина до введения препарата (%), $M \pm \sigma$	Активность после введения препарата (%), $M \pm \sigma$
ЗПТ, ЭКМО	40,75 ± 18,79	58 ± 28,28
ОНМК, ОИМ, ДКМП	48,25 ± 12,53	68 ± 35,35
Сепсис	47,75 ± 16,64	61,5 ± 26,2
Гемобластозы, ТТП	53,88 ± 5,93	78 ± 2,65
Венозные тромбозы, ТЭЛА	41,17 ± 16,5	77 ± 6,43
Заболевания печени	30,75 ± 12,37	70 ± 13,41
Всего	42,05 ± 14,51	68,5 ± 18,47

ЗПТ — заместительная почечная терапия; ЭКМО — экстракорпоральная мембранная оксигенация; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ОИМ — острый инфаркт миокарда; ДКМП — дилатационная кардиомиопатия; ТТП — тромбоцитопеническая пурпура; ТЭЛА — тромбоэмболия легочной артерии.

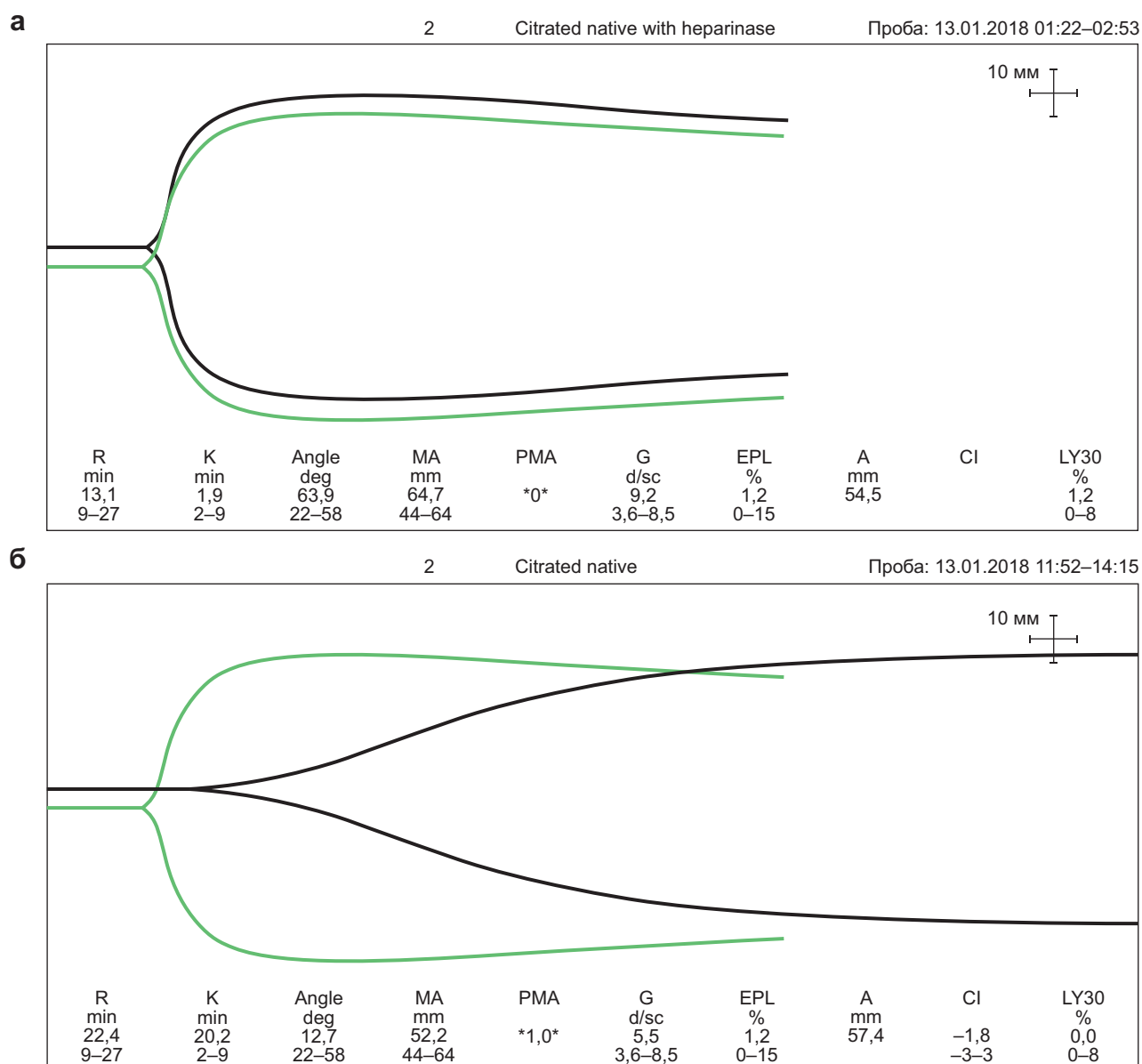


РИС. 2. Тромбоэластограмма в динамике:

а — резистентность к гепарину (эноксапарин 60 мг 2 раза в сут), связанная с дефицитом антитромбина (37%) у септического пациента; *б* — восстановление эффекта низкомолекулярного гепарина после введения 1000 ед. концентрата антитромбина

Средний возраст пациентов — 50 лет. Из них лиц в возрасте до 50 лет — 18 человек, старше 50 лет — 20 человек. Показания для введения препарата определялись на основе исследования ТЭГ (тромбоэластография; оценка эффективности гепарина) и оценки уровня АТ (снижение менее 70 % в острых ситуациях). Исследование ТЭГ проводилось при помощи тромбоэластографа TEG 5000 Haemoscore Corporation, активность АТ определялась при помощи коагулометра ACL TOP-800. Для заместительной терапии использовался препарат человеческого антитромбина (BAXTER AG, Австрия).

Необходимая дозировка препарата вычислялась по формуле:

необходимая доза (МЕ) = масса тела (кг) × (целевой уровень — исходный уровень активности АТ [%]) × 0,5 [16].

Методы статистической обработки: для сравнения связанных выборок использовался критерий Уилкоксона, для несвязанных — Манна—Уитни.

Результаты и обсуждение. На фоне введения препарата отмечалось увеличение активности АТ (табл. 1).

Кратность введения препарата определялась персонализированно в зависимости от ответа на проводимую терапию. Эффективность терапии контролировалась определением активности АТ ($n = 13$), проведением тромбоэластографии (восстановление эффекта гепарина — рис. 2) ($n = 38$) и клинической картины. Однократное введение препарата потребовалось 63,2 % пациентов, 26,2 % пациентов препарат вводился двукратно, 5,3 % пациентов — трехкратно, 5,3 % пациентов АТ вводился шесть раз.

Таким образом, у пациентов, которым вводился концентрат АТ, отмечалось достоверное увеличение активности АТ, однако расчетные дозировки не всегда приводили к повышению уровня исследуемого параметра до оптимальных значений. У 63,2 % пациентов отмечался ожидаемый эффект согласно данным ТЭГ. Для 21 % пациентов одного введения было недостаточно для достижения целевых значений антитромбина в крови (активность более 70 %). Наименьшая эффективность отмечалась у пациентов с сепсисом, ОНМК, ОИМ и ДКМП, что потребовало повторного введения препарата. Наибольшая кратность введения концентрата АТ отмечалась у пациентов со злокачественными заболеваниями крови и ТПП, при этом эффективность терапии составила 75 % согласно данным ТЭГ. В 33 % случаев пребывание в стационаре закончилось летальным исходом, у 67 % пациентов — выздоровлением.

Частота тромботических и тромбоэмболических осложнений у пациентов с ожидаемым эффектом по ТЭГ после введения препарата антитромбина составила 7 %, в то время как у пациентов без динамики — 40 %.

Выводы. При проведении анализа клинических ситуаций, потребовавших применения концентрата антитромбина, было выявлено, что наиболее часто необходимость введения препарата АТ возникает у пациентов со злокачественными заболеваниями крови, у пациентов

с тромбозами и у пациентов с сепсисом. При этом расчетные методики определения необходимой дозировки не всегда обеспечивают получение оптимального уровня активности АТ, а конечная эффективность антикоагулянтной терапии не зависит от суммарной дозировки вводимого препарата, в связи с чем требуется персонализированный подход в определении необходимых дозировок препарата АТ. Терапия препаратом АТ требует динамического лабораторного контроля, основными критериями которого явились изменение ТЭГ (восстановление эффекта гепарина) или непосредственно увеличение уровня АТ в крови.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов: Кириенко И.С. — набор материала, написание статьи; Буланов А.Ю., Симарова И.Б. — написание статьи. Дзюба С.В. — выполнение исследования антиромбина плазмы.

ORCID авторов

Кириенко И.С. — 0000-0003-3311-375X

Буланов А.Ю. — 0000-0001-6999-8145

Симарова И.Б. — 0000-0002-9042-3917

Дзюба С.В. — 0000-0002-0144-4207

Литература/References

1. *Клигуненко Е.Н.* Система гемостаза и венозный тромбоз: последствия, профилактика, лечение. Медицина неотложных состояний. 2008; 3: 16. [Kligunenko E.N. Sistema gemostaza i venoznyy tromboz (posledstviya, profilaktika, lechenie). Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2008; 1: 16. (In Russ)]
2. *Полохов Д.М., Баландина А.Н., Сошитова Н.П. и др.* Лабораторный контроль гепаринотерапии у больных с высоким риском венозных тромбозов. Материалы 45-го Всероссийского образовательного форума «Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии». Москва — Балашиха. 4–5 февраля 2016 года. [Polohov D.M., Balandina A.N., Soshitova N.P., et al. Laboratornyy kontrol geparinoterapii u bolnykh s vyisokim riskom venoznykh trombozov. Materialy 45 Vserossiyskogo obrazovatel'nogo foruma «Teoriya i praktika anesteziy i intensivnoy terapii v akusherstve i ginekologii». Moskva — Balashiha. 4–5 fevralya 2016 goda. (In Russ)]
3. *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.
4. *Залубовская О.И., Литвинова О.Н., Киреев И.В. и др.* Клиническая лабораторная диагностика: Курс лекций. Харьков: Издательство НФаУ, 2008. [Zalyubovskaya O.I., Litvinova O.N., Kireev I.V., et al. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika: Kurs lektsiy. Kharkov: Izdatelstvo NFAU, 2008. (In Russ)]
5. *Kristina M. Nelson, Lizbeth A. Hansen, Marie E. Steiner, et al.* Continuous Antithrombin III Administration in Pediatric Venous-Arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. J. Pediatr. Pharmacol. Ther. 2017; 22(4): 266–271.
6. *Dunzendorfer S., Kaneider N., Rabensteiner A., et al.* Cell-surface heparan sulfate proteoglycan-mediated regulation of human neutrophil migration by the serpin antithrombin III. Blood. 2001; 97: 1079–1085.
7. *Kellner P., Nestler F., Leimert A., et al.* Antithrombin III, but not C1 esterase inhibitor reduces inflammatory response in lipopolysaccharide-stimulated human monocytes in an ex-vivo whole blood setting. Cytokine. 2014; 70: 173–178.

8. Lane D.A., Olds R.J., Conard J., et al. Pleiotropic effects of anti-thrombin strand 1C substitution mutations. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 2422–2433.
9. Águila S., Navarro-Fernández J., Bohdan N., et al. Role of the C-sheet in the maturation of N-glycans on antithrombin: functional relevance of pleiotropic mutations. *J. Thromb. Haemost.* 2014; 12: 1131–1140.
10. Martínez-Martínez I., Navarro-Fernández J., Ostergaard A., et al. Amelioration of the severity of heparin-binding antithrombin mutations by posttranslational mosaicism. *Blood.* 2012; 120: 900–904.
11. Koide T., Odani S., Takahashi K., et al. (1984) Antithrombin III Toyama: replacement of arginine-47 by cysteine in hereditary abnormal antithrombin III that lacks heparin-binding ability. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 1984; 81: 289–293.
12. Raja S.M., Chhablani N., Swanson R., et al. Deletion of P1 arginine in a novel antithrombin variant (antithrombin London) abolishes inhibitory activity but enhances heparin affinity and is associated with early onset thrombosis. *J. Biol. Chem.* 2003; 278: 13688–13695.
13. Ribeiro A.A., Lourenco D.M., Toledo C.F., et al. Antithrombin III concentrate use in patients with cirrhosis with coagulation disorders. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 1997; 43: 189–194.
14. Bushman J.E., Palmeri D., Whinna H.C., Church F.C. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leuk. Res.* 2000; 24: 559–565.
15. Лопатин А.Ф. Теория и практика анестезии и интенсивной терапии в акушерстве и гинекологии. Материалы 45-го Всероссийского образовательного форума. Москва — Балашиха. 4–5 февраля, 2016. [Lopatin A.F. Teoriya i praktika anestezii i intensivnoy terapii v akusherstve i ginekologii. Materialy 45 Vserossiyskogo obrazovatel'nogo foruma. Moskva — Balashiha. 4–5 fevralya, 2016. (In Russ)]
16. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Официальная инструкция по применению «Антитромбин III человеческий». Vidalgroup, 2014. [Spravochnik Vidal. Lekarstvennyye preparaty v Rossii. Ofitsial'naya instruktsiya po primeneniyu "Antitrombin III chelovecheskiy". Vidalgroup, 2014. (In Russ)]

Поступила 12.03.2018