

**45 Всероссийский образовательный форум  
ТЕОРИЯ И ПРАКТИКА АНЕСТЕЗИИ И ИНТЕНСИВНОЙ  
ТЕРАПИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**



**А.Ф.ЛОПАТИН**

**Гепаринорезистентность  
и  
анти тромбин**

**Москва - Балашиха  
4-5 февраля  
2016**



- От ТЭЛА ежегодно умирает 0.1% ,белого населения Земли
- Госпитальная летальность от ТЭЛА 15.6% (Котельников М.В.2006)
- Хирургическая летальность в 5% связана с ТЭЛА.
- 1-2 место, как причина внезапной смерти
- 650 000 случаев ТЕЛА в год
- 200 000 смертей от ТЭЛА в год



Частота ТЭЛА: во время беременности — 0,05—0,1%; в послеоперационном периоде – 3%. Летальность 8 до 30% и зависит от уровня диагностики, тактики лечения, ведения беременности и родов

## Данные «доказательной медицины»

- В настоящее время для решения **ПРОБЛЕМЫ ТЭО** созданы все предпосылки:
  - Определены группы риска
  - Созданы препараты
  - Разработаны схемы профилактики
  - Показана их эффективность
  - Доказано, что эффективность, безопасность и стоимость профилактики ТЭО в стационаре в первую очередь зависят от того, как этот процесс организован.
- **ТЭО следует рассматривать, как один из ключевых критериев качества оказания медицинской помощи в стационаре.**

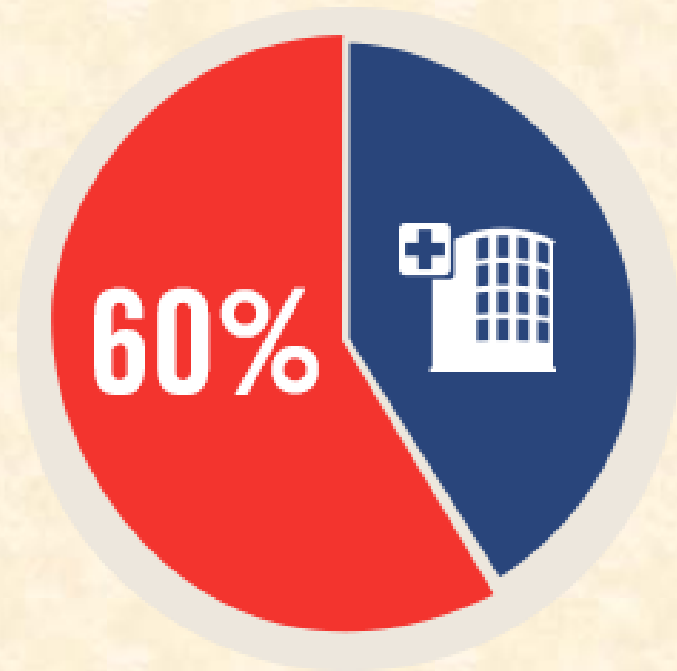
**Число врачебных ошибок, послуживших причиной смерти пациентов ( США) сравнимо с числом погибших при дорожно-транспортных авариях, т. е превышает 100 000 случаев ежегодно, при том они (ошибки) служат причинами осложнений, основных заболеваний еще у 1 млн. пациентов .**

**Ошибки профилактики, диагностики и лечения ТЭО входят в разряд наиболее часто допускаемых ошибок.**



**NB!**

ДО 60 ПРОЦЕНТОВ ВСЕХ  
СЛУЧАЕВ ВТЭО  
ПРОИСХОДИТ ВО ВРЕМЯ  
ИЛИ  
В ТЕЧЕНИЕ 90 ДНЕЙ С  
МОМЕНТА  
ГОСПИТАЛИЗАЦИИ И  
ЭТО ДЕЛАЕТ ЕГО ВЕДУЩЕЙ  
**ПРЕДОТВРАТИМОЙ**  
ПРИЧИНОЙ .



Jha AK, Larizgoitia I, Audera-Lopez C, Prasopa-Plaisier N, Waters H, Bates DW. The global burden of unsafe medical care: analytic modeling of observational studies. *BMJ Qual Saf* 2013; 22:809-15. Retrieved from:<http://qualitysafety.bmj.com/content/22/10/809.full.pdf+html>

House of Commons Health Committee Report on the Prevention of Venous Thromboembolism in Hospitalised Patients. [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/99/9902.html](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/99/9902.html) .

Yusuf H, Tsai J, Atrash H, Boulet S, Grosse S. Venous thromboembolism in adult hospitalizations—United States – 2007-2009. *MMWR* 2012;61:22:401-404

National Policy Framework: VTE Prevention in Adult Hospitalised Patients in NZ. New Zealand VTE Prevention. June 2012. <http://www.hqsc.govt.nz/assets/Other-Topics/QS-challenge-reports/VTE-Prevention-programme-National-Policy-Framework.pdf>

**С 2007 году гос. мед.компания Medicare (США) прекратила  
НВ!  
оплачивать лечение осложнений:**

<b>Осложнение</b>	<b>Число случаев в год</b>	<b>Стоимость одного случая</b>	<b>Общая стоимость</b>
<b>ТГВ ТЭЛА</b>	<b>140 010</b>	<b>\$ 50,937</b>	<b>\$ 7,1 млрд</b>
<b>Ятрогенный пневмоторакс</b>	22 625	\$75. 089	\$ 1.7 млрд
<b>Катетер –ассоциированные инфекции</b>	29 536		\$ 3 млрд
<b>Переливание несовместимой крови</b>	24		\$ 1.2млн
<b>Инородные тела в зоне операции</b>	750		\$ 47.7 млн
<b>Нозокомиальная пневмония</b>	30 867	\$ 135.795	\$ 4.2млрд
<b>Пролежни III/IV стадии</b>	257 412		\$ 11.1млрд

# **«О СИТУАЦИИ В ЗДРАВООХРАНЕНИИ РФ. ПРОГРАММА РАЗВИТИЯ ОТРАСЛИ НА 2015-2018 гг.»»**

**(Пояснительная записка)**

Председатель правления Ассоциации медицинских обществ по качеству медицинской помощи и медицинского образования

**Д.М.Н.**

**Улумбекова Г.Э.**

23 сентября 2014 г.

Из 200 тысяч пациентов, которые умирают от легочной эмболии, только 13 000 (6.5%) умирают из-за отсутствия реакции на лечение. 187 000 - подавляющее большинство пациентов умирают из-за ошибок диагностики (профилактики).







У пациентов с идиопатическим тромбозом вен в 60% , причиной гиперкоагуляционного состояния послужил дефицит естественных антикоагулянтов:

- а) APC -5%
- б) PS -5%
- в) АТ -5%

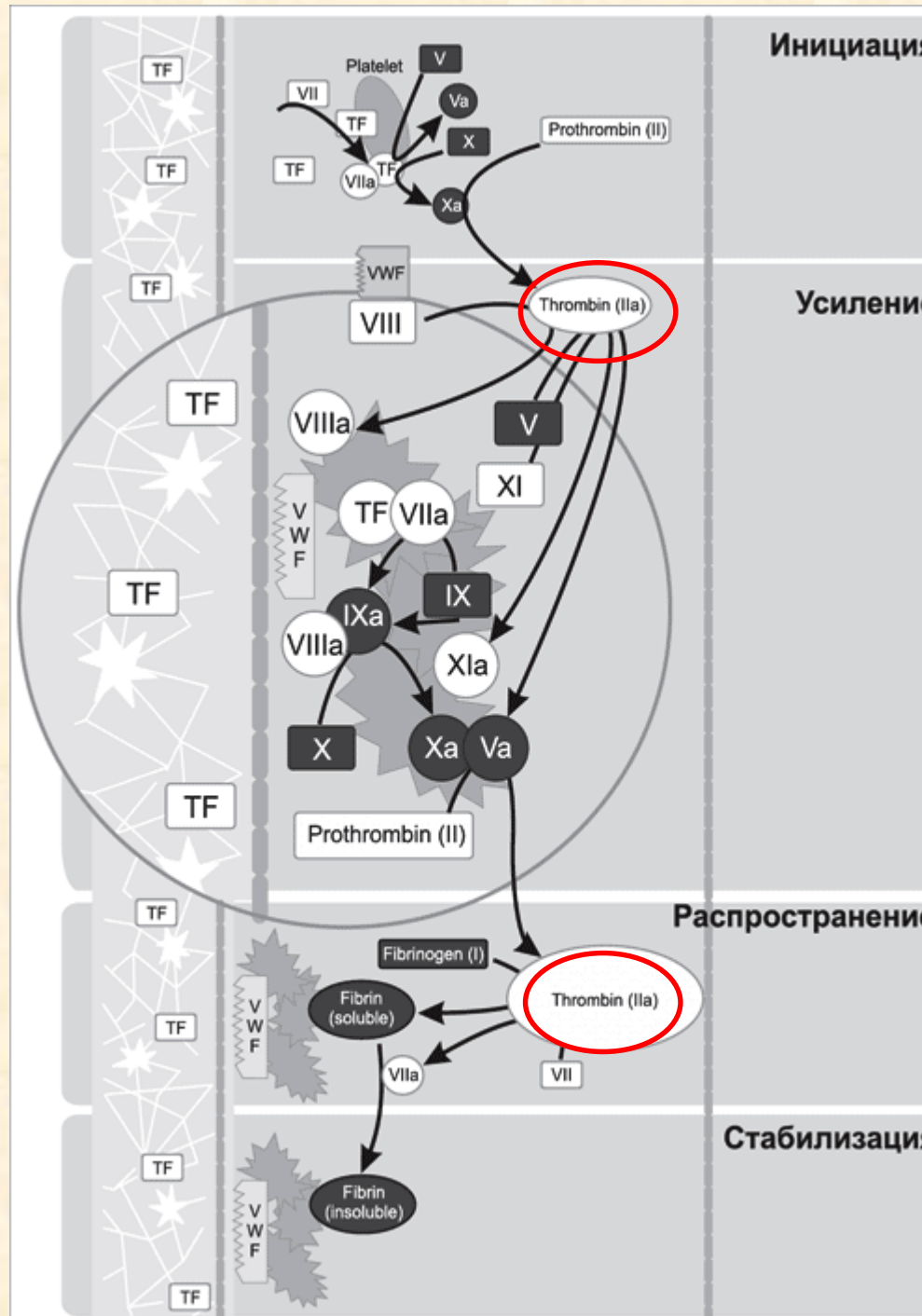


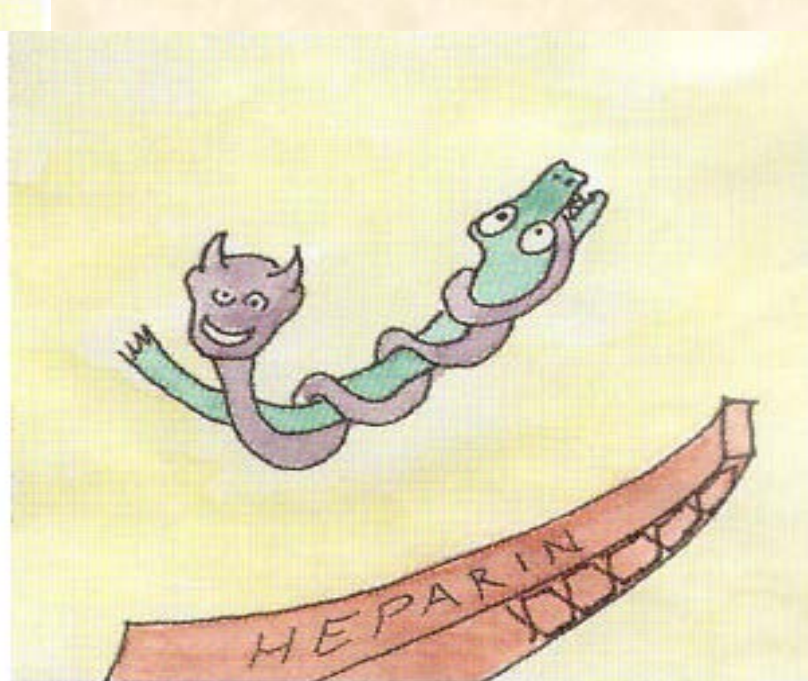
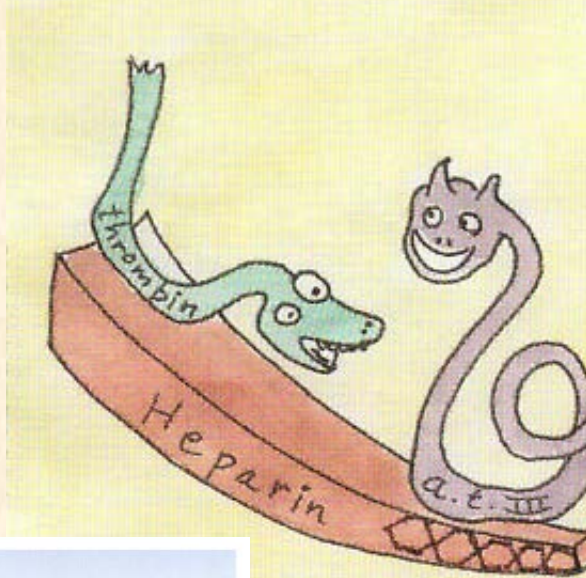
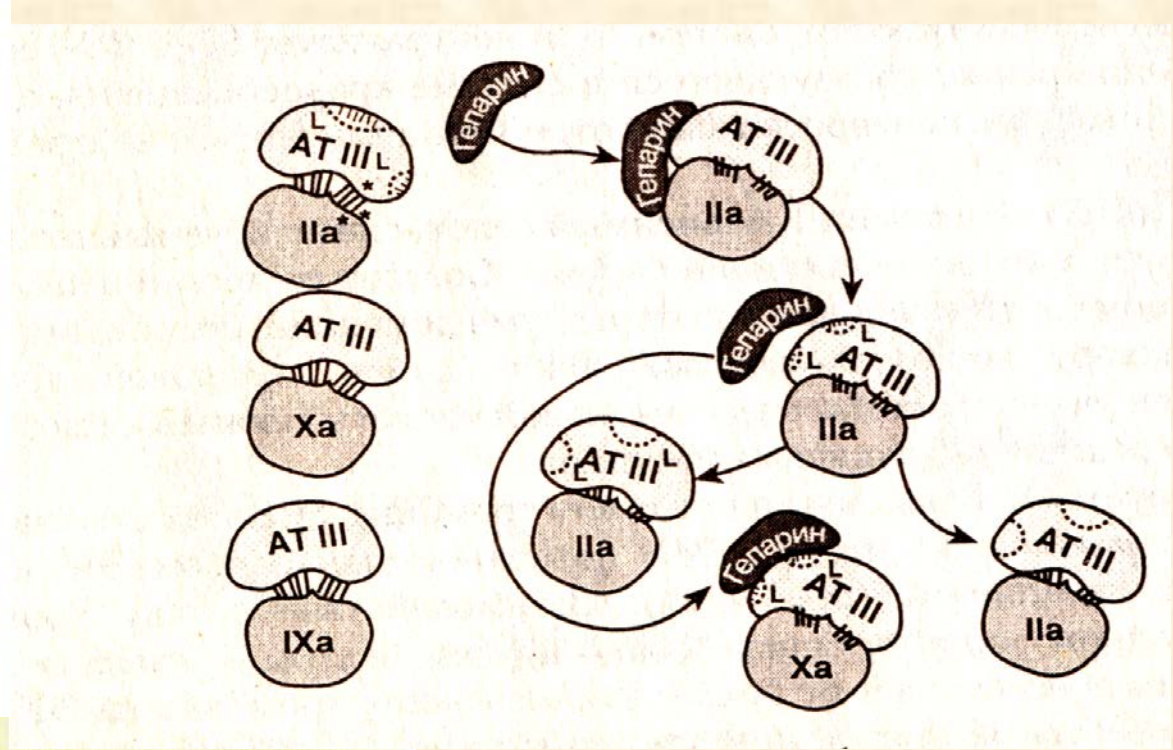
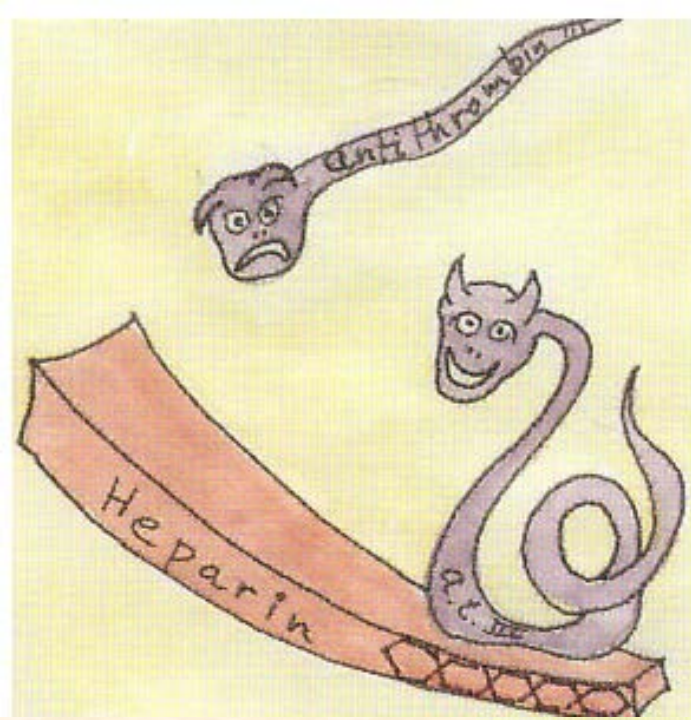
Рисунок 1. Стадии (фазы) коагуляции



**...а, ГЕПАРИН?**

**...а, НМГ?**





# «ТРОМБИН»

Хендрик Конрад Хемкер



## Материал и методы. 135 пациентов ТЭО.

- **99 (73.3%) - ТЭЛА подтверждена при аутопсии.**
- 36 ( 26.7%) случаев - ТЭЛА при жизни не была диагностирована.
- 95 (70.3%) ТЭЛА у оперированных больных
- 49 (36.2%) случаях ТЭЛА явилась непосредственной или конкурирующей причиной смерти.

## **Источник ТЭЛА**

- 60.8% ВТ вен нижних конечностей
- 4% тромбоз вен таза
- **20.8 % ВТ катетеризированных центральных вен**
- 14.4% источник ТЭЛА не установлен



# Контроль качества и эффективности антикоагулянтной и антитромботической терапии НФГ и НМГ

лаборатория гемостаза  
МОНИКИ им. М.Ф.Владимирского .  
В.В.Самойленко

**АЧТВ** – лечение - целевые значения - *выше в 1.5 – 2 раза референсных значений*  
(28-36сек)

**Д - димеры** – *динамика снижения значений*

**РФМК** (маркер трмбинемии) – *снижение значений*

**анти Ха активность гепарина** – *целевые значения - 0.2 -0.6 при профилактических дозах (режиме) ; 0.6-1.2 при терапевтических дозах НМГ*

**Антитромбин** - *активность выше 80%*

# Ошибки профилактики и лечения ТЭО

**Ошибки связанные с антикоагулянтной терапией выявлены в 50.6% случаях умерших пациентов**

- 39.4% умерших пациентов, введение **НФГ** проводилось в дозах (режиме), не повлиявших на показатели **АЧТВ**

(Пр. МЗСР РФ №233. 2003г)

- В11.1% режим назначенной стартовой антикоагулянтной терапии не показал антикоагулянтную и антитромбическую эффективность. (АЧТВ, анти Ха активность, Д-димер)

## ЛАБОРАТОРНЫЙ КОНТРОЛЬ ГЕПАРИНОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ВЫСОКИМ РИСКОМ ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЗОВ

*Д. М. Полохов<sup>1,2</sup>, А. Н. Баландина<sup>2,3</sup>, Н. П. Сошитова<sup>4</sup>, Е. Б. Орел<sup>1</sup>, С. А. Васильев<sup>1</sup>,  
О. А. Гаврилина<sup>1</sup>, А. А. Сидорова<sup>1</sup>, О. В. Марголин<sup>1</sup>, Е. А. Барях<sup>1</sup>, Ф. И. Атауллаханов<sup>1-5</sup>,  
Г. М. Галстян<sup>1</sup>*

*1 — ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ, г. Москва; 2 — ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, г. Москва; 3 — Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии*

.... В 57% случаев была проведена неэффективная антикоагулянтная профилактика.

.....В день диагностики тромбоза тест АЧТВ выявил гиперкоагуляцию в 29%.....

# **Гепаринорезистентность – причина ошибок при антикоагулянтной терапии ТЭО**

**1. Группа (n=7). Пациенты с доказанными ВТЭО, в том числе 3-е родильниц.**

**Введение НФГ в режиме постоянной инфузии –  
1 000 ЕД/час.**

**Показатель АЧТВ  
не превышал уровня  
референсных значений ( 28- 30 сек.)**

# 1. Б-ной. Т. ТЭЛА

Показатель	Значение	Ед.
Получаемое лечение	НФГ	
Получаемое лечение	СЗП	
АЧТВ (IL)	28.7	31.2
R (ачтв)	1.0	
Протромбиновое время	13.7	сек
Протромбиновое отношение (Rпа)	1.2	
Протромбиновая активность по Квику (IL)	78	%
МНО (IL)	1.17	

**Гепарин от 1000 → 1500 МЕ в/в час  
36 000 МЕ/сутки**

- Активность АТ-III?**
- Работает НФГ?**
- А есть ли тромбоз?**

R (ТВ)	2.3	
Антитробин III активность (IL)	70	%
Фибриноген (IL)	3.70	г/л
Анти - Ха - активность гепарина (IL)	0.16	МЕ(анти Ха)/
Д-димеры (IL)	8.17	мкг/мл



**Гепаринорезистентность –**

**состояние, при котором суточная доза НФГ 35 000 ЕД не вызывает прирост АЧТВ более 1.4 референсного значения.**

Показатель	Значение	Ед.
Получаемое	НФГ	
Гепарин	1000 → 1500 МЕ в/в час 36 000 МЕ/сутки	
АЧТВ (ИЛ)	28.7	сек
R (ачтв)	1.0	
Протромбиновое время	13.7	
новое (Rпа)	1.2	
новая по Квику	78	
е время	46.7	
Антитробин III активность (ИЛ)	2.3 70	
Фибриноген (ИЛ)	3.70	г/л
Анти - Ха - активность гепарина (ИЛ)	0.16	МЕ(анти Ха)/
Д-димеры (ИЛ)	8.17	мкг/мл

Препарат НФГ  
другого роизводителя  
**1 500 МЕ в/в час**  
**36 000 МЕ/сутки**

**74**

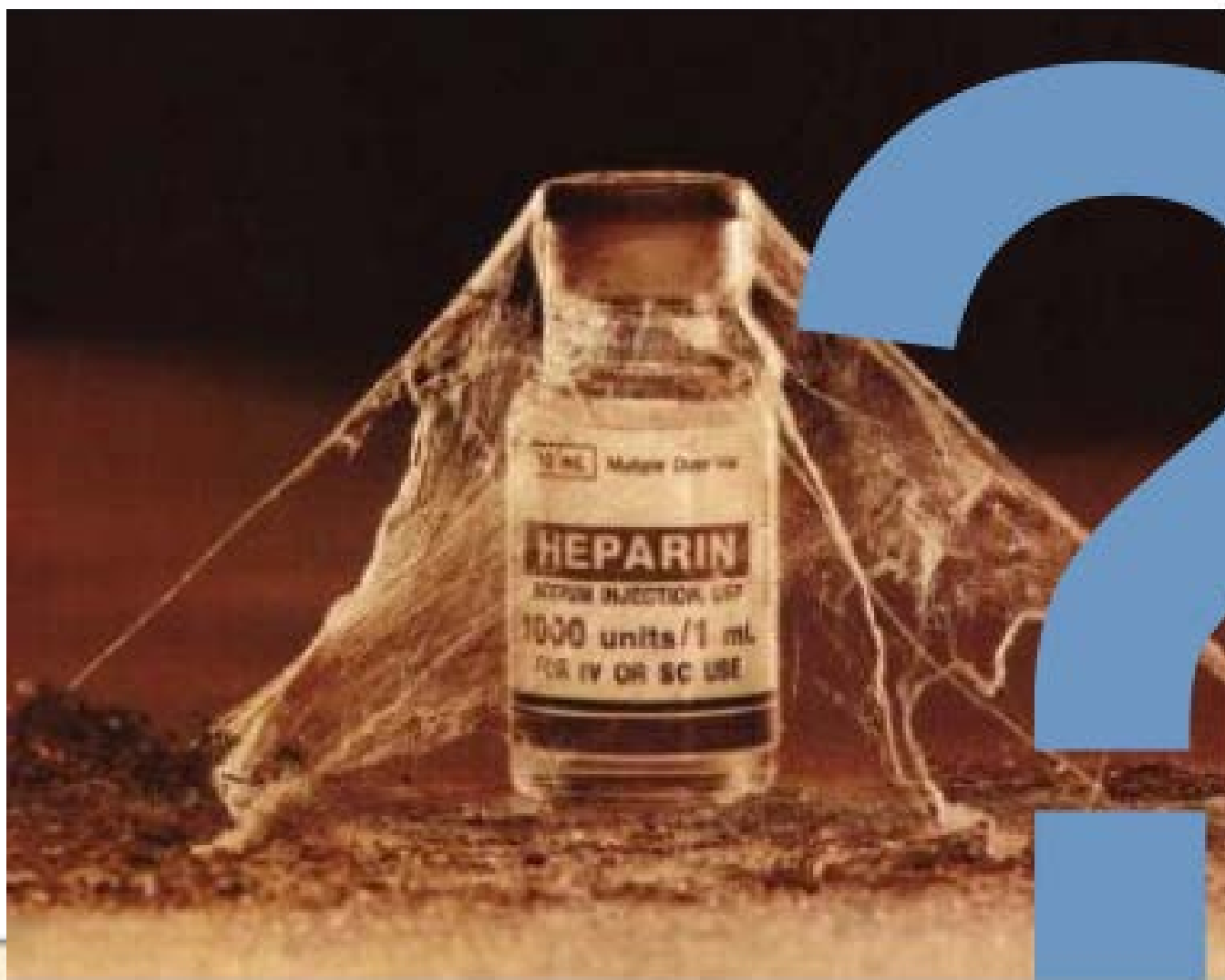


**0.5**

**2.2**



Что делать ?

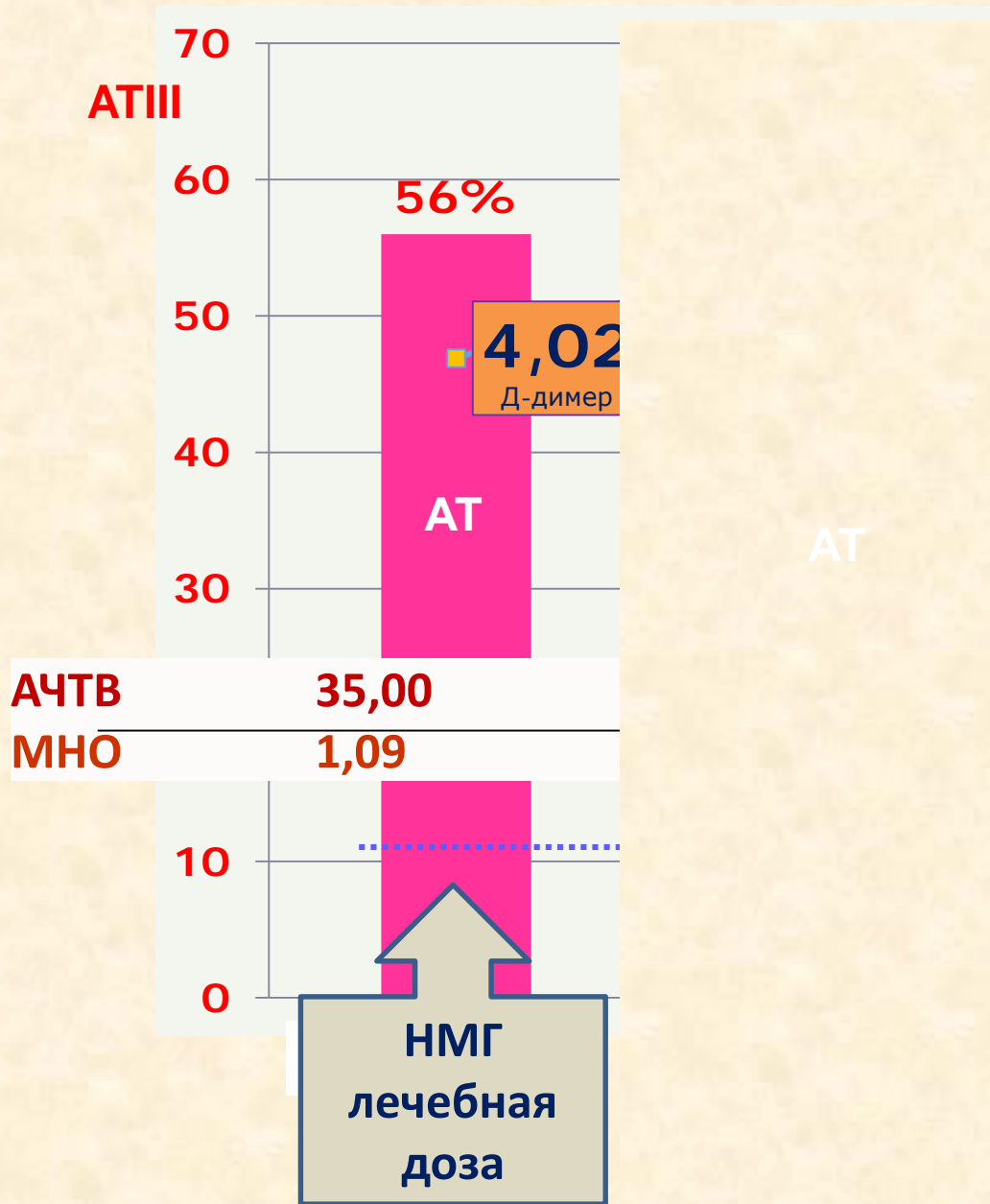


## 2 группа

**У 9 пациентов при лечении ТЭО НМГ (лечебная доза) эффективность НМГ оценивали по значениям анти-Ха активности, динамики Д-димера.**



# Показатели коагулограммы пациента П. ТЭЛА



# У 9 пациентов при лечении ТЭО НМГ

( лечебная доза) эффективность НМГ

оценивали по значениям анти-Ха активности , активности антитромбина и динамики Д-димера

**“Антитромбин III  
человеческий”,  
СЗП**

Начало терапии  
НМГ

Показатели свертывания крови	АТ-III (%) 59±4.2	АТ-III (%) 84±5.3
анти –Ха активность (МЕ анти-Ха)	0.15±0.01	0.68±0.12
d-димер (мкг/мл)	4.46±1.5	0.8± 0.18

# Гепаринорезистентность

Гепаринорезистентность может быть обусловлена :

- *анемией,*
- *высоким уровнем VIII фактора,*
- **низким содержанием антитромбина (АТ)**
- *невозможностью гепарин-антитромбинового комплекса инактивировать активированный фактор X, связанный с тромбоцитами*
- **свойствами гепарина (повышенная тропность к белкам плазмы)**
- *апротенинами, нитроглицерином.*

Rosborough Terry K., Shepherd Michele F. Heparin Resistance as Detected With an Antifactor Xa Assay Is Not More Common in Venous Thromboembolism Than in Other Thromboembolic Conditions // Pharmacotherapy. -2003.-P.23-26

Becker RC , Corrao JM , Bovill EG , et al . Intravenousnitroglycerin-induced heparin resistance: a qualitative antithrombin III abnormality // Am Heart J . 1990 ;

# АНТИТРОМБИН

гликопротеин, синтезируемый в печени.

принадлежит к серпинам, ингибиторам сериновых протеаз.

Молекулярная масса 58,000 Д, концентрация в плазме 150 мг/мл или 1U/ml.

Единицей измерения служит активность в % по отношению к норме.

Активность в плазме - от 80% до 120%.

При обычных условиях, биологический период полувыведения составляет 1,5–2,5 суток;

в условиях **приобретенного дефицита и в присутствии гепарина**, период полураспада укорачивается до нескольких часов.

# АНТИТРОМБИН (АТ)

**АТ** является **самым сильным естественным ингибитором каскада свертывания крови** и играет фундаментальную роль в поддержании гемостатического баланса.

АТ обеспечивает 80% снижения необратимой активности тромбина.

**Гепарин увеличивает активность АТ в 1000 раз.**



# Дефицит АТ врожденный

-распространенность составляет 1 / 2,000-5,000 в общей популяции и 2-3% у пациентов с тромбозами.

- **ТИП I (количественный дефект)** - пропорциональные уменьшения концентрации и функциональной активности АТ.
- **Тип II (качественный дефект)** – нормальный уровень белка, но снижение его функциональной активности.

**NB!** У пациентов с ВТЭ в 20 раз выше вероятность врожденного дефицита АТ в сравнении общей популяцией населения.

Первый эпизод ВТЭ 10 – 35 лет (медиана 24 года).

Дефицит АТ проявляется ВТЭ : спонтанными -36%, при беременности -13%,

родах -15%, хирургических вмешательствах -13% , травмах 3% .

# Дефицит АТ приобретенный

## 1. Снижение выработки АТ

- а. Острые и хронические заболевания печени;
- б. Недоношенные новорожденные;
- в. Лечение L-аспарагиназой.

## 2. Повышение экскреции

(состояния сопровождающиеся потерей белка)

- а. Нефротический синдром;
- б. Ожоги.

## 3. Гемодилюция

- а. Массивное переливание;
- б. Плазмаферез;
- в. Экстракорпоральное кровообращение.

1. Ribeiro AA, Lourenco DM, Toledo CF, et al. Antithrombin III concentrate use in patients with cirrhosis with coagulation disorders. Rev Assoc Med Bras. 1997;43:189–94. [\[PubMed\]](#)  
2. Langley PG, Keays R, Hughes RD, et al. Antithrombin III supplementation reduces heparin requirement and platelet loss during hemodialysis of patients with fulminant hepatic failure. Hepatology. 1991;14:251–6. [\[PubMed\]](#)  
3. Bushman JE, Palmieri D, Whinna HC, Church FC. Insight into the mechanism of asparaginase-induced depletion of antithrombin III in treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia. Leuk Res. 2000;24:559–65. [\[PubMed\]](#)  
4. Vaziri ND, Paule P, Toohey J, et al. Acquired deficiency and urinary excretion of antithrombin III in nephrotic syndrome. Arch Int Med. 1984;144:1802–3. [\[PubMed\]](#)

# Дефицит АТ приобретенный

## 4. Увеличение потребления АТ

- a) ДВС-синдром;
- b) Обширное оперативное вмешательство;
- c) Инфузия гепарина;
- d) Множественная травма;
- e) Тяжелый сепсис / септический шок;
- f) Тяжелая тромбоэмболия;
- g) Гемолитико-уремический синдром;
- h) Преэклампсия

1.Hauptman JG, Hassouna HI, Bell TG, et al Circ Shock. 1988

2.Vinazzer H.. 1989

3.Taylor FB, Jr, Emerson TE, Jr, Jordan R, et al. Circ Shock. 1988

4.Emerson TE, Jr, Fournel MA, Leach WJ, Redens TB. Circ Shock. 1987.

5.Mangione S, Giarratano A.. 2002.

6.Fourrier F, Chopin C, Huart JJ, et al. Chest. 1993.

Inthorn D, Hoffmann JN, Hartl WH, et al. Shock. 1997 .

8.Eisele B, Lamy M, Thijs LG, et al. Intens Care Med. 1998.

9.Baudo F, Caimi TM, de Cataldo F, et al. Intens Care Med. 1998

# Показания для применения антитромбина

## Врожденный дефицит антитромбин

Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозэмболии в ситуациях высокого риска\* В течение всего времени, высокого риска 2C\*

\* Профилактика тромбоза глубоких вен и тромбозэмболии в условиях высокого риска: операции, акушерские ситуации, травмы, иммобилизации;

- Возмещение АТ - до достижения целевого уровня и эффекта антикоагулянтов. (АТ > 120%)

\* *Уровень доказательства и сила рекомендации*

# Заместительная терапия АТ может быть полезной

## Приобретенные дефицит антитромбина

Увеличение потребления (ДВС, связанный с тяжелым сепсисом)

Введение высоких доз, без гепарина, может улучшить выживаемость

\*2C +

*\* Уровень доказательства и сила рекомендации*



Wada H , Thachil J , Di Nisio M , Mathew P , Kurosawa S , Gando S , Kim HK , Nielsen JD , Dempfle CE , Levi M , Toh CH ; The Scientific Standardization Committee on DIC of the International Society on Thrombosis Haemostasis .

J Thromb Haemost. 2013 Feb 4.

Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines.



**Использование АТ  
(на душу населения):  
Италия - 2МЕ ,  
Японии - 3 МЕ,  
Германия - 1 МЕ  
Франция - 0,3 МЕ ,**

Robert P. The Marketing Research Bureau (MRB) The Worldwide Plasma Fractions Market 2008. Orange, CT: The Marketing Research Bureau, Inc; 2010. April 2010 Ed.

Лекарственные препараты, содержащие антитромбин имеющиеся в настоящее время на итальянском рынке.

Источник: *Farmadati* ([www.farmadati.it](http://www.farmadati.it), по состоянию на 01/03/2012), обработанные и адаптированные итальянского Национального центра по переливанию крови.

АПК код <sup>В</sup>	Название лекарственного препарата	И. У. <sup>В</sup>	Производитель	НГС класс <sup>С</sup>
025766039	КУБЕРНИН Р*ЧЕТВЕРТЫЙ ФЛОРИДА 500УЛ+10МЛ+ГП	500	ЦСЛ Беринг Спа	Ч
027113012	АНТИТРОМБИНА III 500УЛ*ФЛ 10МЛ	500	Бакстер Спа	Ч
029378015	НА III КЕД.*500УЛ+ФЛ 10МЛ+НАБОР	500	Kedrion Спа	Ч
031118019	АТЕНАТИВ*ЧЕТВЕРТЫЙ ФЛОРИДА 500УЛ+ФЛ 10МЛ	500	Компания Октафарма Италия Спа	Ч
034330035	АНВИНEX*ФЛОРИДА 500УЛ+СЭР 10МЛ+НАБОР	500	Grifols Италия Спа	Ч
025766027	КУБЕРНИН Р*ЧЕТВЕРТЫЙ ФЛОРИДА 1000УЛ+Ф 20МЛ	1,000	ЦСЛ Беринг Спа	Ч
027113024	АНТИТРОМБИНА III 1000УЛ*ФЛ 20МЛ	1,000	Бакстер Спа	Ч
029378027	НА III КЕД.*1000УЛ+ФЛ 20МЛ+НАБОР	1,000	Kedrion Спа	Ч
031118021	АТЕНАТИВ*ЧЕТВЕРТЫЙ ФЛОРИДА 1000УЛ+ФЛ 20МЛ	1,000	Компания Октафарма Италия Спа	Ч
034330047	АНВИНEX*ФЛОРИДА 1000УЛ+СЭР 20МЛ+НАБОР	1,000	Grifols Италия Спа	Ч
027113036	АНТИТРОМБИНА III 1500УЛ*ФЛ 30МЛ	1,500	Бакстер Спа	Ч
031118033	АТЕНАТИВ*ЧЕТВЕРТЫЙ ФЛОРИДА 1500УЛ+ФЛ 30МЛ	1,500	Компания Октафарма Италия Спа	Ч
029378039	НА III КЕД.*2000УЛ+ФЛ 40МЛ+НАБОР	2,000	Kedrion Спа	Ч

<sup>В</sup> АПК, *Autorizzazione Immissione in commercio*, Маркетинговый код авторизации. Итальянское Агентство по лекарственным средствам (*адресу: agenzia italiana della farmacia, AIFA*) отвечает выпуская АПК код, который идентифицирует каждый пакет лекарственных средств на отечественном рынке<sup>30</sup>;

<sup>С</sup> международных единиц антитромбин содержащиеся в составе лекарственного средства;

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Применение Антитромбина III показано у больных с активностью анти-  
тромбина III в плазме менее 70%  
(врожденный и приобретенный дефицит анти-  
тромбина) с целью профилактики тромботических  
и тромбоэмболических осложнений.

Также применение Антитромбина III показано в следующих случаях:

- хирургические вмешательства, беремен-  
ность и роды у больных с врожденным де-  
фицитом антитромбина III
- отсутствие или незначительный клиниче-  
ский эффект при терапии гепарином
- наличие или риск развития диссеминирован-  
ного внутрисосудистого свертывания крови  
(например, при сочетанной травме, септи-  
ческих осложнениях, шоке, преэклампсии  
и других нарушениях, вызывающих острую  
коагулопатию потребления)

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ  
ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА

**АНТИТРОМБИН III**  
ЧЕЛОВЕЧЕСКИЙ

# Свежезамороженная плазма или антитромбин ?

Содержание антитромбина в плазме 140-200 мкг/л  
1U/ml

**Уровень активности** антитромбина у **16%** доноров крови был ниже **80%**

**При размораживании** свежезамороженной плазмы активность антитромбина снижается в среднем на **25,2%**

## **Безопасность!**

1. большие объемы для достижения целевого значения
2. вирус носительства (гепатит, ВИЧ и т.д.)
3. прионы (Крейтцфельда-Якоба)
4. риск ошибок: канцелярских, сбора, хранения и т.д.)

# КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПРОТОКОЛЫ ЛЕЧЕНИЯ. 2015

**Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающих антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве.**

## **Положение 14**

**... При выявленном врожденном или приобретенном дефиците антитромбина III, наряду с применением НМГ в течение всей беременности, необходимо перед родоразрешением использовать концентрат антитромбина III для поддержания его уровня выше 80%.**



**Спасибо за понимание  
проблемы!**





С уважением, А.Ф. Лопатин



[mdalopatin@hotmail.com](mailto:mdalopatin@hotmail.com)