

## Κλινική μελέτη

## Η θεραπευτική δράση της αντιθρομβίνης III (AT III) σε σοβαρή προεκλαμψία

Χ. Γιαννούλης<sup>1</sup>  
 Η. Κοπατζίδης<sup>2</sup>  
 Θ. Ταντανάσης<sup>3</sup>  
 Ι. Τζαφέττας<sup>4</sup>

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Μελετήθηκε η επίδραση της χορήγησης αντιθρομβίνης III (AT III) σε περιπτώσεις σοβαρής προεκλαμψίας, παράλληλα με αντιυπερτασική αγωγή και ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους, σε σύγκριση με ομάδα προεκλαμπτικών εγκύων, που χορηγήθηκε μόνο αντιυπερτασική και αντιπηκτική αγωγή. Η ηλικία κύησης ήταν μεταξύ 24<sup>15</sup> και 36<sup>15</sup> εβδομάδας και τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ήταν αρτηριακή πίεση >160/120mmHg, λευκωματουρία >2gr/24h και έντονα οιδήματα, τουλάχιστον των κάτω άκρων. Χορηγήθηκε AT III (Kybernin) παρεντερικά για 5 ημέρες σε δόση 3.000IU ημερησίως. Στην ομάδα εγκύων που χορηγήθηκε AT III παρατηρήθηκαν λιγότερες επιπλοκές στην κύηση και στον τοκετό και σχετικά καλύτερη έκβαση στην πορεία των νεογνών. Σε ό,τι αφορά στα εργαστηριακά ευρήματα, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων εγκύων.

*Όροι ευρετηρίου: αντιθρομβίνη III, προεκλαμψία.*

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η προεκλαμψία αποτελεί ιδιοπαθή επιπλοκή της κύησης και χαρακτηρίζεται από υπέρταση, ταχεία εμφάνιση οιδημάτων και νεφρική δυσλειτουργία, που αποδράμουν κατά κανόνα μετά τον τοκετό. Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης είναι σημαντικό εύρημα σε όλες τις περιπτώσεις, όμως φαίνεται ότι και άλλοι παθογόνοι παράγοντες συντελούν στην εκδήλωση της επιπλοκής.

Οι παράγοντες αυτοί είναι η αυξημένη ευαισθησία των αγγείων σε υπερτασικούς παράγοντες, η ελάττωση του ενδαγγειακού όγκου της μητέρας, η διαταραχή της αναλογίας των προσταγλανδινών (θρομβοξάνη & προστακυκλίνη) και οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού<sup>1,2</sup>. Σε μία από τις πλέον πρόσφατες θεωρίες, δίνεται ιδιαίτερη βαρύτητα στην βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων, που σηματοδοτούν μια σειρά παθολογικών εκδηλώσεων.

Σε αυτές περιλαμβάνονται ο αυξημένος αγγειακός τόνος (υπέρταση), οι μεταβολές στα επίπεδα των προσταγλανδινών (αγγειόσπασμος), οι διαταραχές του πηκτικού μηχανισμού (θρομβοπενία-αιμόλυση) και η διαφυγή υγρών από τα τριχοειδή<sup>3,4</sup>. Επίσης, θεωρείται ότι στην προεκλαμψία αυξάνονται τα επίπεδα της ενδοθηλίνης I, του πλέον αγγειοσυσπαστικού πεπτιδίου, που εκκρίνεται από το τραυματισμένο ενδοθήλιο και συμβάλλει στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης<sup>5,6</sup>.

Β' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική  
 ΑΠΘ & Ανασθησιολογικό Τμήμα,  
 «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο  
 Θεσσαλονίκης

<sup>1</sup>Αναπλ. Καθηγητής  
<sup>2</sup>Ανασθησιολόγος  
<sup>3</sup>Επίμ. Καθηγητής  
<sup>4</sup>Καθηγητής

Αλληλογραφία:  
 Χ. Γιαννούλης  
 Β' Μαιευτική-Γυναικολογική Κλινική  
 ΑΠΘ & Ανασθησιολογικό Τμήμα,  
 «Ιπποκράτειο» Γενικό Νοσοκομείο  
 Θεσσαλονίκης  
 Κωσταντινουπόλεως 49  
 54642 Θεσσαλονίκη  
 Τηλ.: 2310 822509, 2310 992880  
 Κατατέθηκε: 01/09/07  
 Εγκρίθηκε: 20/12/07

**Πίνακας 1.** Εργαστηριακά ευρήματα

	Ομάδα Α			Ομάδα Β		
	αρχ.	μετά θεραπ.	μετεγγ.	αρχ.	μετά θεραπ.	μετεγγ.
ΑΤ ΙΙΙ %	71,5	131,8	105,7	73,5	78,3	96,4
Ινωδογ. mg/dl	447	463	523	417	458	517
D-dimers	400	384	471	412	621	940
CRP mg/dl	7,5	11,5	1,3	12,9	24,1	29,7
PT	15,2	12,1	11,5	15,7	16,2	15,8
Λευκωμ. gr/24h	1,5	5,1	2,9	3	2,8	1,6

**ΣΚΟΠΟΣ**

Σκοπός της εργασίας αυτής ήταν να εκτιμηθούν κλινικά και εργαστηριακά οι παράμετροι της πήξης του αίματος στην προεκλαμψία, καθώς και η έκβαση των εγκύων που υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιθρομβίνη ΙΙΙ (ΑΤ ΙΙΙ). Επίσης, διερευνήθηκε η έκβαση της νοσηρότητας των νεογνών στις συγκεκριμένες ομάδες εγκύων που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με τον παράγοντα ΑΤ ΙΙΙ.

**ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Το υλικό της μελέτης αποτέλεσαν 21 έγκυες γυναίκες με προεκλαμψία και με ηλικία κύησης μεταξύ 24<sup>15</sup>-36<sup>15</sup> εβδομάδας. Οι έγκυες αυτές νοσηλεύτηκαν στην Εντατική Μονάδα Επιτόκων της Β' Μαιευτικής Γυναικολογικής Κλινικής του ΑΠΘ και στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Ιπποκράτειου Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης κατά το χρονικό διάστημα 2003-2006. Από την έρευνα αποκλείστηκαν έγκυες με χρόνια αρτηριακή υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια, ηπατική νόσο, συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και πολύδυμη κύηση.

Τα κριτήρια συμμετοχής των εγκύων στην έρευνα ήταν αρτηριακή υπέρταση (ΣΑΠ>160mmHg, ΔΑΠ>120mmHg), οιδήματα κάτω άκρων και λευκωματουρία >2gr/L σε ούρα 24ώρου. Κλινικά έγινε έλεγχος για την παρουσία πνευμονικού οιδήματος, διαταραχές της όρασης και μεταβολές του επιπέδου συνείδησης των ασθενών. Κατά τον συνήθη εργαστηριακό έλεγχο δόθηκε ιδιαίτερη βαρύτητα στην ηπατική λειτουργία και σε ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις που αφορούσαν στον πηκτικό μηχανισμό, όπως οι ΑΤ ΙΙΙ, χρόνος προθρομβίνης, ΑΡΤΤ, F VIII, F I, F V, TATT (thrombin AT), F 1+2 & D-dimmers.

Οι ασθενείς χωρίστηκαν τυχαία σε δύο ομάδες. Στην πρώτη ομάδα (ομάδα Α) χορηγήθηκε παρεντερικά ΑΤ ΙΙΙ (Kybernin P) για 5 ημέρες σε δόση 3.000IU ημερησίως, διαιρεμένη σε δύο δόσεις, μαζί με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη 5.000IU ημερησίως, ενώ στην δεύτερη ομάδα (ομάδα Β) χορηγήθηκε μόνο

ηπαρίνη 5.000IU ημερησίως. Δεν εφαρμόστηκε άλλη θεραπεία με αντιαιμοπεταλιακούς ή αντιπηκτικούς παράγοντες, εκτός από λευκωματίνη στη διάρκεια αυτής της μελέτης. Σαν αντιυπερτασική αγωγή χορηγήθηκε και στις δύο ομάδες ασθενών υδραλαζίνη σε ημερήσια δόση 30mg. Σε όλες τις περιπτώσεις ο τοκετός έγινε με καισαρική τομή και η παρακολούθηση της κλινικής πορείας των ασθενών διήρκεσε μέχρι την 14<sup>η</sup> ημέρα της λοχείας τους.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στην πορεία μεταξύ των δύο ομάδων εγκύων. Συγκεκριμένα, βρέθηκαν υψηλότερες τιμές ΑΤ ΙΙΙ στην πρώτη ομάδα εγκύων μετά τον τοκετό, ενώ η τιμή της ΑΤ ΙΙΙ δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, πριν την έναρξη της θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκαν αξιοσημείωτες διαφορές στα υπόλοιπα εργαστηριακά ευρήματα μεταξύ των δύο ομάδων εγκύων (πίνακας 1).

Στην ομάδα Α εμφανίστηκε σημαντική ύφεση των κλινικών εκδηλώσεων της προεκλαμψίας, με λιγότερες επιπλοκές τόσο διεγχειρητικά, όσο και μετεγχειρητικά, όπως φαίνεται στον πίνακα 2. Σε ό,τι αφορά στα νεογνά, διαπιστώθηκε μεγαλύτερο βάρος γέννησης και λιγότερες επιπλοκές στην Α ομάδα εγκύων, ενώ διπλάσιοι νεογνικοί θάνατοι καταγράφηκαν στην Β ομάδα εγκύων, όπως φαίνεται στον πίνακα 3.

**ΣΥΖΗΤΗΣΗ**

Όπως προέκυψε από την ανάλυση των αποτελεσμάτων της μελέτης μας, στις εγκύους που χορηγήθηκε ΑΤ ΙΙΙ παρατηρήθηκαν οι λιγότερες διεγχειρητικές και μετεγχειρητικές επιπλοκές, ενώ τα νεογνά των εγκύων αυτών είχαν συγκριτικά καλύτερη πορεία. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώνουν τον ρόλο της ΑΤ ΙΙΙ στον έλεγχο της αιμόστασης και της φλεγμονώδους αντίδρασης.

Είναι γνωστό ότι στην προεκλαμψία υπάρχει αγγειοσύσπαση, υποβολαιμία, συσσωρευση παραγόντων πήξης και φλεγμονή του ενδοθηλίου των αγγείων. Πα-

**Πίνακας 2.** Έκβαση ασθενών

	<b>Ομάδα Α (n=10)</b>	<b>Ομάδα Β (n=11)</b>
Απώλεια αίματος (ml)	550	650
Διεγχ. αιμορραγία	2 (20%)	4 (40%)
Ατονία μήτρας	0	2 (18,2%)
Μετεγχ. αιμορραγ.	2 (22,2%)	3 (30%)
Πυρετός	1 (10%)	1(10%)
Επιδείν. προεκλ.	1 (10%)	2 (20%)
Πνευμονικό οίδημα	0	1 (10%)
Παραλυτικός ειλεός	0	1 (10%)
Σηψαιμία	0	1 (10%)
Ημ. νοσηλείας	8,5	8,4

οάλληλα, παρατηρείται μια δευτεροπαθής ανεπάρκεια της AT III, που οφείλεται στη διαταραχή της ηπατικής λειτουργίας<sup>7</sup>.

Η θρομβίνη συμμετέχει στην τονικότητα των αγγείων και την τριχοειδική διαπερατότητα, γεγονός που επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα αγγειακή βλάβη. Στη φάση αυτή η AT-III, που είναι ο ισχυρότερος αναστολέας της θρομβίνης, αποτελεί την καλύτερη επιλογή προκειμένου να ανασταλεί η μικροαγγειακή βλάβη που προκαλείται από τον παρατεταμένο αγγειόσπασμο<sup>8</sup>. Επίσης είναι γνωστό ότι οι υψηλές συγκεντρώσεις AT-III σχετίζονται με μικρότερες αυξήσεις των δεικτών φλεγμονής CRP, Fn, Interleukin-6, λόγω της αποδεδειγμένης προστατευτικής δράσης της AT-III στο ενδοθήλιο των αγγείων<sup>9</sup>. Σε πολλές μελέτες αναφέρεται ότι η χορήγηση AT-III διατήρησε σταθερά τα επίπεδα του ινωδογόνου, των D-Dimers και το μηχανισμό της ινωδολύσης, με τελικό αποτέλεσμα την καταστολή της υπερπηκτικότητας, της αγγειοσύσπασης και της ενδαγγειακής φλεγμονώδους αντίδρασης<sup>10,11</sup>. Αυτή η τριπλή προστατευτική δράση της AT-III μεταφράζεται σε παράταση του χρόνου κυοφορίας, σε λιγότερες επιπλοκές για την έγκυο και ευνοϊκότερη έκβαση για το νεογνό, που κατά κανόνα αντιμετωπίζει προβλήματα προωρότητας<sup>12</sup>.

Τα ίδια συμπεράσματα προκύπτουν και από τη δική μας μελέτη, είτε αναφέρονται στην έγκυο, είτε αναφέρονται στο νεογνό, όπως αναγράφονται στους πίνακες. Θα πρέπει να τονιστεί ότι η χορήγηση AT-III στην προεκλαμψία δεν μπορεί να αναστρέψει μόνιμες βλάβες στους νεφρούς ή σε άλλα όργανα. Παράλληλα, όμως, με τη θεραπευτική αγωγή της εγκύου, μπορεί να βελτιώσει την εξέλιξη της εγκυμοσύνης στην προεκλαμψία, χωρίς παρενέργειες από τη μητέρα ή το νεογνό.

**Πίνακας 3.** Έκβαση νεογνών

	<b>Ομάδα Α (n=9)</b>	<b>Ομάδα Β (n=9)</b>
Εβδομ. κύησης	29,4	29,5
Βάρος	1.205γρ.	1.035γρ.
Arpag 1min	7,5	7
Arpag 5min	9	8,2
Διασωλήνωση	5 (55,5%)	4 (44,4%)
Αυτόματη αναπνοή	4 (44,4%)	5 (55,5%)
Υαλοειδής μεμβράνη	4 (44,4%)	6 (66,6%)
Ενδοκοιλιακή αιμορραγία	2 (22,2%)	6 (66,6%)
Καλή έκβαση	8 (88,8%)	7 (77,7%)
Θάνατοι	1 (11,1%)	2 (22,2%)

### Summary

**Giannoulis Ch, Kopatzidis H, Tantanasis Th, Tzafettas J**  
*The effect of providing antithrombin III in severe preeclampsia*

*Helen Obstet Gynecol 20(1):35-38, 2008*

The effect of providing antithrombin III in severe preeclampsia has been studied along with antihypertensive and low molecular heparin treatment, in comparison to a group of preeclamping pregnant to whom only antihypertensive and anticoagulative treatment was provided. The age of pregnancy was between 24 and 36 weeks and the enterions of choosing the pregnant was arterial pressure >160/120mmHg, albuminuria>2gr/L/24h and swelling of the tibia. Antithrombin III was providing as a daily dose of 3.000IU for five days. In this group of pregnant less complication were noticed during the pregnancy and the newborns had a better outcome. Regarding to the laboratory findings, no significant differences were noticed between the two groups of pregnant.

**Key words:** *antithrombin III, preeclampsia.*

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Maki M, Kobayashi T, Terao T, Ikenoue T, et al. Antithrombin therapy for severe preeclampsia: results of a double-blind randomised placebo controlled trial. *Thromb Haemost* 2000; 84:583-90.
2. Mushambi M, Halligan A, Williamson K. Recent developments in the pathophysiology and management of preeclampsia. *Br J Anaesth* 1996; 76:133-148.
3. Wang J, Trudinger B. Endothelial cell dysfunction in preeclampsia. *J Nephrol* 1998; 2:53-56.
4. Cammaro L, Lippi G, Valenti G, Manzato F, et al.

- Severe preeclampsia in antithrombin III deficiency with no history of venous thromboembolism. *J Nephrol* 2001; 14:312-315.
5. Rabier M, Plantier J, Dejana E. Thrombin-induced endothelial cell dysfunction. *Br J Med Bull* 1992; 50:936-965.
  6. Hunter A, Aitkenhead M, Caldwell C. Serum levels of vascular endothelial factors in preeclamptic and normotensive pregnant. *Hypertension* 2000; 36:65-69.
  7. Giarratano A, Cuccio G, Mangione S. Effects of AT III treatment (high dose) in severe preeclampsia and HELLP syndrome with alterations of coagulation inhibitors and inflammatory markers: a preliminary report. *Critical Care* 2004; 4:29-32.
  8. Kobayashi T, Tokunaga N, Sugimura M, Terao T. Predictive values of coagulation-fibrinolysis parameters for the termination of pregnancy complicated by severe preeclampsia. *Semin Thromb Hemost* 2001; 27:137-141.
  9. Mangione S, Giarratano A. The role of AT-III in critical patients in obstetrics. *Min Anesthesiol* 2002; 68:449-453.
  10. Kobayashi T, Terao T, Ikenoue T, Sameshima H, et al. Treatment of severe preeclampsia with antithrombin concentrated: results of a prospective feasibility study. *Semin Thromb Haemost* 2003; 29:645-652.
  11. Asakura H, Oshita T, Suzuki S, Araki T. Correlation between grade III placenta and plasma antithrombin III activity in full term pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52:47-50.
  12. Paternoster D, Fantinato S, Manganelli F, Milani M, et al. Efficacy of AT III in preeclampsia: a case-control prospective trial. *Thromb Haemost* 2004; 91:283-288.