



<https://doi.org/10.34883/Pl.2025.11.4.003>



Дзядзько А.М., Деркач Н.Ю., Махановский И.А.✉

Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии,
Минск, Беларусь

Проблема гепаринорезистентности при использовании систем экстракорпорального жизнеобеспечения

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Дзядзько А.М., Деркач Н.Ю. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы; Махановский И.А. – концепция и дизайн публикации, систематический поиск литературы, написание текста, редактирование статьи.

Подана: 13.10.2025

Принята: 17.11.2025

Контакты: Makhanouskii@gmail.com

Резюме

В статье подробно рассматриваются патофизиологические механизмы развития гепаринорезистентности у пациентов в условиях проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации. На практических примерах продемонстрированы подходы к оценке и разработке стратегии коррекции данного нарушения с упором на определение необходимости проведения заместительной терапии дефицита анти-тромбина, а также использования прямых ингибиторов тромбина.

Ключевые слова: гепаринорезистентность, экстракорпоральная мембранная оксигенация, антикоагулянтная терапия, антитромбин III, анти-Ха активность, псевдогепаринорезистентность, прямые ингибиторы тромбина

Dzyadzko A., Dzerkach N., Makhanovsky I.✉

Minsk Scientific and Practical Center for Surgery, Transplantology and Hematology,
Minsk, Belarus

The Problem of Heparin Resistance during the Use of Extracorporeal Life Support Systems

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Dzyadzko A., Dzerkach N. – concept and design of the publication, systematic literature search; Makhanovsky I. – concept and design of the publication, systematic literature search, writing the text, editing the article.

Submitted: 13.10.2025

Accepted: 17.11.2025

Contacts: Makhanouskii@gmail.com

Abstract

The article examines in detail the pathophysiological mechanisms of heparin resistance development in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. Using

practical examples, approaches to the assessment and development of strategies for the correction of this disorder are demonstrated, with an emphasis on determining the need for antithrombin replacement therapy, as well as the use of direct thrombin inhibitors.

Keywords: heparin resistance, extracorporeal membrane oxygenation, anticoagulant therapy, antithrombin III, anti-Xa activity, pseudo-heparin resistance, direct thrombin inhibitors

■ ВВЕДЕНИЕ

Понятие «гепаринорезистентность» давно используется в клинической практике, однако его определение остается расплывчатым. Исторически под этим термином подразумевали невозможность достичь терапевтического уровня антикоагуляции, применяя стандартные дозы нефракционированного гепарина (НФГ), чаще всего на фоне дефицита антитромбина III [4, 6, 7]. Современные исследования показали, что такая трактовка слишком поверхностна и не отражает многообразия клинических факторов, приводящих к развитию гепаринорезистентности.

Разные авторы предлагают альтернативные диагностические критерии: одни фокусируются на лабораторных показателях (низкие значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) или анти-Xa активности), другие – на потребности в больших дозах гепарина для достижения терапевтического эффекта. Более того, остается нерешенным вопрос, следует ли относить к этому понятию так называемую псевдогепаринорезистентность, когда укорочение АЧТВ не связано с недостаточным количеством гепарина в плазме крови [11, 12, 15].

Для пациентов, находящихся на экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО), проблема имеет особое значение: частота гепаринорезистентности, по данным разных авторов, достигает 17–50% [1, 2]. У данной категории пациентов она усложняет достижение баланса между профилактикой тромбозов и риском развития кровотечений, а отсутствие единого определения затрудняет интерпретацию лабораторных данных и построение тактики лечения. Настоящий обзор посвящен современным представлениям о патогенезе гепаринорезистентности при проведении ЭКМО у пациентов в критическом состоянии, ее диагностике и возможных стратегиях преодоления.

■ ПАТОГЕНЕЗ

Гепаринорезистентность при проведении ЭКМО формируется как результат взаимодействия нескольких механизмов, затрагивающих систему гемостаза, иммунную систему и фармакокинетику гепарина.

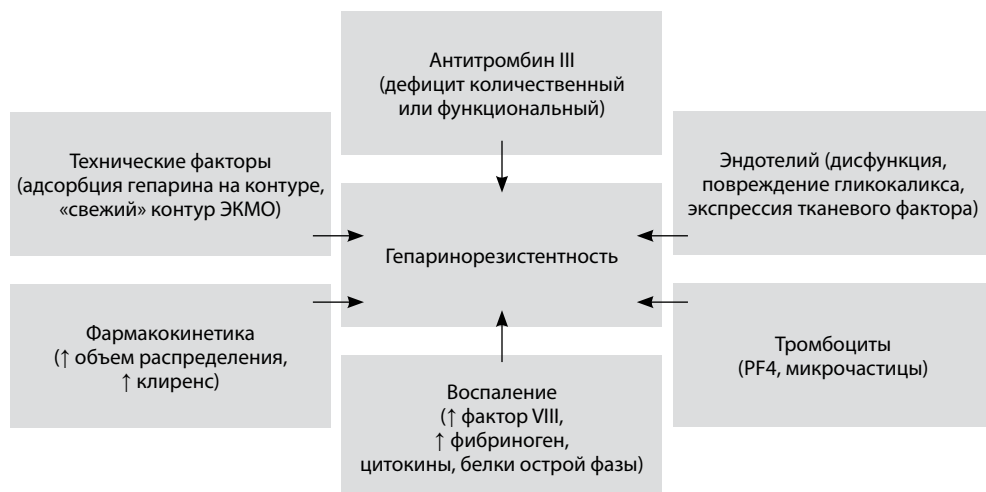
Центральным элементом остается дефицит или функциональная недостаточность антитромбина III (АТ), главного эндогенного ингибитора сериновых протеаз свертывающей системы крови. Антитромбин относится к белкам-серпинам. Его молекула содержит реактивный центр, имитирующий участок субстрата для тромбина и других протеаз (факторы Ха, IXa, XIa, XIIa). При взаимодействии с активным центром, например Ха-фактора, АТ образует комплекс ингибитор – протеаза, что приводит к инаktivации фермента. Этот процесс протекает медленно, но в присутствии гепарина ускоряется более чем в тысячу раз [5].



Ключевое значение имеет пентасахаридная последовательность в составе молекулы гепарина. Она связывается с положительно заряженным участком АТ и вызывает конформационное изменение, открывающее участок фермента для взаимодействия с факторами свертывания [5, 9]. Таким образом, гепарин не является самостоятельным антикоагулянтом, а выступает в роли катализатора, значительно ускоряющего инактивацию тромбина и фактора Ха антитромбином.

Дефицит АТ у пациентов на ЭКМО может быть количественным и качественным. Количественное уменьшение связано с его потреблением при активации системы свертывания, повышенным катаболизмом при сепсисе, ДВС-синдроме и массивных трансфузиях [6–9, 14]. Дополнительный вклад вносит сама гепаринотерапия: длительная инфузия увеличивает потребление АТ и может снижать его активность на 25–30% уже в течение первых суток [6]. Качественные нарушения связаны с изменением структуры молекулы под действием цитокинов, оксидативного стресса и протеаз: в этих условиях АТ сохраняет количественный уровень, но теряет способность связываться с гепарином и эффективно ингибировать тромбин [9, 10].

Помимо этого, значительную роль играют другие патофизиологические процессы критического состояния. Повреждение эндотелия и нарушение целостности гликокаликса снижают уровень природных гепарансульфатов, усиливающих действие гепарина. Активированные эндотелиальные клетки начинают экспрессировать тканевой фактор и связывать часть введенного гепарина, снижая его биодоступность [8, 9]. Важным звеном патогенеза также являются тромбоциты: при контакте с материалами контура ЭКМО они активируются и выделяют тромбоцитарный фактор 4 (PF4), образующий устойчивые комплексы с гепарином и препятствующий его взаимодействию с АТ (см. рисунок). Кроме того, PF4-гепариновые комплексы могут запускать иммунные реакции, лежащие в основе гепарин-индуцированной тромбоцитопении [14]. Активированные тромбоциты выделяют микрочастицы с тканевым фактором, дополнительно стимулируя тромбиногенез [14, 15].



Патогенез гепаринорезистентности Pathogenesis of heparin resistance

Системный воспалительный ответ усиливает эти изменения: α -1-кислый глико-протеин и липопротеины связывают часть гепарина, уменьшая его активность [8, 13]. Одновременно с этим высокие уровни фактора VIII и фибриногена в плазме крови укорачивают АЧТВ, создавая картину псевдогепаринорезистентности. При этом уровень анти-Ха активности остается в терапевтическом диапазоне [11, 12, 15].

Не менее важны технические и фармакокинетические факторы. В первые сутки работы нового контура ЭКМО часть гепарина адсорбируется на мембранах и трубках системы, снижая его плазменную концентрацию [13]. У пациентов в критическом состоянии увеличение объема распределения вследствие капиллярной утечки и агрессивной инфузионной терапии, а также измененный клиренс при гиперметаболизме или органной дисфункции дополнительно (почечная и печеночная недостаточность) искажают дозозависимость ответа [13, 14].

Таким образом, гепаринорезистентность при ЭКМО – это многофакторное состояние, в основе которого лежат количественный и функциональный дефицит анти-тромбина, эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов, системное воспаление и фармакокинетические особенности. Их сочетание объясняет клиническую вариабельность проявлений и необходимость индивидуализированного подхода к диагностике и терапии.

■ ДИАГНОСТИКА

Диагностика гепаринорезистентности требует комплексного подхода, объединяющего оценку доз НФГ, лабораторных показателей и клинического контекста. В большинстве источников истинная гепаринорезистентность определяется как необходимость введения доз более 35 000 МЕ в сутки или свыше 30 МЕ/кг/ч при отсутствии достижения целевых значений антикоагулянтной терапии [2, 14–16]. Зачастую для подтверждения диагноза необходимо использовать ряд лабораторных тестов, а не какое-либо изолированное исследование.

Наиболее доступным тестом остается АЧТВ. Его преимущество – простота и доступность, но результат в значительной мере зависит от концентрации факторов VIII и фибриногена, уровня острофазовых белков и наличия волчаночного антикоагулянта. У критических пациентов это часто приводит к гипердиагностике «резистентности» [11, 12]. Повышение уровня провоспалительных белков, а также фибриногена и фактора VIII может в значительной степени укорачивать АЧТВ. В свою очередь, волчаночный антикоагулянт, дефицит факторов свертывания крови (например, фактора XII), гипотермия приводят к удлинению АЧТВ, тем самым вводя в заблуждение клиницистов. Более специфичным методом считается измерение активности анти-Ха, которое напрямую отражает эффект действия гепарина. Целевые значения при ЭКМО обычно составляют 0,3–0,7 МЕ/мл [15, 16]. На современном этапе развития интенсивной терапии все чаще говорят о возможности безопасного ведения пациентов на ЭКМО с более низкими целевыми значениями анти-Ха активности. Так, Alkazemi и соавторы (2021) показывают безопасность использования целевых уровней в пределах 0,2–0,5 МЕ/мл [32]. Международное общество тромбозов и гемостаза также в своих последних рекомендациях снизило целевой уровень гепаринотерапии до 0,3–0,5 МЕ/мл [15]. Ограничениями метода определения активности анти-Ха являются его высокая стоимость и увеличение времени, необходимого для получения результата. Однако именно данная методика позволяет провести дифференциальную



диагностику гепаринорезистентности и псевдогепаринорезистентности. Существует несколько методов проведения данного исследования. Наибольшее распространение получили хромогенный и иммуноферментный методы. В клинической практике чаще используется первый. Следует отметить, что в основе метода лежит измерение оптической плотности образца плазмы спектрофотометром. Следовательно, любые состояния, приводящие к увеличению оптической плотности (повышение уровня билирубина, триглицеридов, выраженный гемолиз) будут искажать результаты в сторону занижения истинного значения.

Определение активности АТ имеет ключевое значение при подозрении на дефицит АТ, особенно в случаях, когда анти-Ха остается субтерапевтическим при введении больших доз гепарина [14, 15]. Этот тест не используется для рутинного мониторинга, но незаменим для верификации патогенеза гепаринорезистентности. В клинической практике, так же как и в случае с определением анти-Ха активности, наиболее распространен хромогенный метод определения активности АТ, соответственно, обладает теми же ограничениями и недостатками.

Вязкоэластические методы (ROTEM, TEG) позволяют судить о состоянии гемостаза в целом, выявлять тенденцию к гипо- или гиперкоагуляции. Могут служить инструментом для оценки активности гепарина в сложных клинических ситуациях [20–22]. В своей практике мы используем вязкоэластические методы у пациентов с выраженным гемолизом или хилезом крови, так как в подобных ситуациях зачастую невозможно провести лабораторную оценку гемостаза другими методами.

■ ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Пациент 31 года находится на ВВ-ЭКМО вторые сутки по поводу развития ОРДС (грипп H1N1). На фоне проводимой антикоагулянтной терапии в дозе 15 ЕД/кг/ч наблюдаются следующие показатели коагулограммы (табл. 1).

Доза гепарина была увеличена до 20 ЕД/кг/ч. На этом фоне у пациента появилась кровоточивость слизистых и из мест стояния катетеров. Было принято решение провести исследование на активность анти-Ха. Получен результат 0,7 ЕД/мл. Данный результат является верхней границей нормы и может указывать на избыточность

Таблица 1
Показатели коагулограммы пациента № 1
Table 1
Patient's № 1 coagulogram parameters

Показатель	Результат	Референтные значения
АЧТВ, с	48	25,4–36,9
ПВ, %	69	70–140
МНО	1,25	0,8–1,2
АТ III, %	58	80–120
Фибриноген, г/л	5,8	2–4
ТВ, с	22	10,3–16,6
D-димеры, нг/мл	12 500	0–243
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	157	150–250

дозирования НФГ, особенно с учетом клинической картины. После ступенчатого уменьшения дозы НФГ до 10 ЕД/кг/ч достигнут уровень анти-Ха активности 0,32 ЕД/мл. Отмечено значительное снижение интенсивности геморрагического синдрома.

■ МЕНЕДЖМЕНТ

Ведение пациентов с гепаринорезистентностью начинается с верификации диагноза, исключения и по возможности устранения технических (повышенная адгезия на новом контуре ЭКМО, неправильный забор крови) и фармакокинетических (увеличение объема распределения, капиллярная утечка, провоспалительный вариант течения сепсиса) причин, оказывающих влияние на эффективность работы гепарина.

Рутинное восполнение уровня АТ не рекомендуется. Хотя низкая активность АТ ассоциирована с ослаблением эффекта гепарина, исследования показали отсутствие убедительной пользы от поддержания его концентрации на «нормальном» или повышенном уровне. В рандомизированном исследовании Panigada и соавт. (2020) заместительная терапия концентратом АТ снижала потребность в гепарине, но не улучшала клинические исходы [18]. Аналогичные результаты получены в работе Mansour и коллег (2024) [17]. Поэтому восполнение АТ должно рассматриваться только при сочетании истинной гепаринорезистентности (подтвержденной по анти-Ха) и выраженного дефицита АТ (<50–60%) [14, 15, 19]. Целью такого вмешательства является восстановление чувствительности к гепарину, а не достижение нормальных лабораторных значений АТ. Также стоит сравнить два источника восполнения дефицита АТ в клинической практике. Речь идет о свежезамороженной плазме и концентрате АТ. Большинство авторитетных источников рекомендуют использовать концентраты, аргументируя это высокой скоростью и предсказуемостью эффекта, а также отсутствием рисков перегрузки объемом и развития трансфузионных осложнений, ассоциированных с использованием свежезамороженной плазмы [15–18].

В своей практике мы отошли от формульного подхода:

доза (МЕ) = (целевой уровень АТ III – начальный уровень АТ III) × вес пациента (кг) / 1,4.

Вместо этого используется введение концентрата АТ в дозе 10–20 МЕ/кг с последующей переоценкой уровня АТ и анти-Ха активности через 2–3 часа.

■ ВТОРОЙ СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Пациент 63 лет, третьи сутки ВА-ЭКМО, периферическая конфигурация по поводу крупноочагового инфаркта миокарда, осложнившегося кардиогенным шоком. За последние 12 часов доза гепарина была последовательно увеличена до 25 ЕД/кг/ч. На этом фоне получены следующие лабораторные данные (табл. 2).

Выполнено определение уровня анти-Ха активности, получен результат 0,12 МЕ/мл. Таким образом, диагностирована истинная гепаринорезистентность. В связи с низким показателем уровня АТ (45%) принято решение о проведении заместительной терапии концентратом АТ в дозе 10 МЕ/кг без увеличения дозы НФГ. Через 3 часа после введения проведен лабораторный контроль интересующих показателей (табл. 3).



Значения анти-Ха активности, равно как и АЧТВ, увеличились, но все еще были ниже терапевтического диапазона. Принято решение о повторном введении концентрата АТ в дозе 10 МЕ/кг. Через 3 часа снова выполнен лабораторный контроль (табл. 4).

Мы увидели удлинение АЧТВ и рост значения анти-Ха активности до терапевтического диапазона и расценили вмешательство как успешное.

Если гепаринорезистентность сохраняется на фоне нормального или скорректированного уровня АТ либо имеются противопоказания к применению гепарина (например, гепарин-индуцированная тромбоцитопения), препаратами выбора становятся прямые ингибиторы тромбина. Аргатробан и бивалирудин отличаются предсказуемой фармакологией и независимостью от активности АТ, что делает их эффективными в условиях гепаринорезистентности [24, 28]. Аргатробан метаболизируется в печени, имеет период полувыведения 30–50 минут и не требует коррекции дозы

Таблица 2
Лабораторные данные пациента № 2
Table 2
Patient's № 2 laboratory data

Показатель	Результат	Референтные значения
АЧТВ, с	41	25,4–36,9
ПВ, %	65	70–140
МНО	1,15	0,8–1,2
АТ III, %	45	80–120
Фибриноген, г/л	6,2	2–4
ТВ, с	25	10,3–16,6
D-димеры, нг/мл	5600	0–243
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	120	150–250

Таблица 3
Показатели пациента № 2 после лабораторного контроля через 3 часа
Table 3
Patient's № 2 parameters after laboratory monitoring after 3 hours

Показатель	Результат	Референтные значения
АЧТВ, с	49	25,4–36,9
АТ III, %	57	80–120
Анти-Ха	0,19	0,3–0,7 (0,3–,0,5)

Таблица 4
Показатели пациента № 2 после лабораторного контроля спустя еще 3 часа
Table 4
Patient's № 2 parameters after laboratory monitoring after another 3 hours

Показатель	Результат	Референтные значения
АЧТВ, с	64	25,4–36,9
АТ III, %	73	80–120
Анти-Ха	0,39	0,3–0,7 (0,3–,0,5)

при почечной недостаточности, но требует осторожности при печеночной дисфункции [25, 26]. Бивалирудин преимущественно элиминируется протеолизом, частично выводится почками, обладает временем полувыведения около 25 минут и требует коррекции дозы при сниженной скорости клубочковой фильтрации [29].

Главной проблемой при использовании прямых ингибиторов тромбина остается сложность в обеспечении адекватного мониторинга. АЧТВ является самым доступным тестом, но имеет низкую чувствительность и нелинейную зависимость от концентрации аргатробана [27, 30]. Для бивалирудина связь более линейна, но сохраняются недостатки, в целом характерные для определения значений АЧТВ (гипервоспаление, дефицит факторов свертывания), и оказывают влияние на результат. Более надежными считаются специфические анализы: экариновое время свертывания, разбавленное тромбиновое время и определение анти-IIa активности, откалиброванной под конкретный препарат [27, 31]. К сожалению, на данный момент в Беларуси данная группа препаратов не зарегистрирована и не доступна к использованию, соответственно, мы не можем поделиться клиническим опытом, связанным с этим вопросом.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стратегия ведения пациентов в критическом состоянии, находящихся на ЭКМО, должна быть поэтапной и индивидуализированной. Она включает в себя проведение дифференциальной диагностики истинной гепаринорезистентности и псевдогепаринорезистентности (использование анти-Xa мониторинга), выявление и устранение причин, снижающих эффективность НФГ (контроль за источником инфекции, регуляция воспалительного ответа), осторожное титрование доз гепарина под контролем анти-Xa, точечное восполнение антитромбина при его выраженном дефиците и переход на прямые ингибиторы тромбина при неэффективности стандартной терапии. Такой подход позволяет минимизировать как тромботические, так и геморрагические осложнения и обеспечить оптимальный уровень безопасности антикоагулянтной терапии в условиях проведения ЭКМО.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jung C, Stueber T, Mirus M, et al. Anticoagulation in venovenous extracorporeal membrane oxygenation. *Front Med (Lausanne)*. 2025;12:1530411.
2. Nagler B, Staudinger T, Schellongowski P, et al. Incidence of heparin resistance and heparin failure in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory retrospective analysis. *J Thromb Haemost*. 2024;22:2773–83.
3. Levy JH, Weitz JI. New anticoagulant drugs. *Chest*. 2021;159(3):1153–1164.
4. Hirsh J, Anand SS, Halperin JL, et al. Guide to anticoagulant therapy: Heparin: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;103(24):2994–3018.
5. Olson ST, Björkl I, Sheffer R, et al. Role of the antithrombin-binding pentasaccharide in heparin acceleration of antithrombin-proteinase reactions. *J Biol Chem*. 1992;267(18):12528–12538.
6. Marciniak E, Gockerman JP. Heparin-induced decrease in circulating antithrombin-III. *Lancet*. 1977;2(8044):581–584.
7. Van der Meer J, Stoepman-van Dalen EA, Jansen JM. Antithrombin III deficiency in a Dutch family. *J Clin Pathol*. 1973;26(7):532–538.
8. Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation*. 2004;109(22):2698–2704.
9. Opal SM, Kessler CM, Roemisch J, et al. Antithrombin, heparin, and heparan sulfate. *Crit Care Med*. 2002;30(5 Suppl):S325–S331.
10. Iba T, Levy JH. Inflammation and thrombosis: roles of neutrophils, platelets and endothelial cells and their interactions in thrombus formation during sepsis. *J Thromb Haemost*. 2018;16(2):231–241.
11. Downie I, Liederman Z, Thiyyagarajah K, et al. Pseudo Heparin Resistance Caused by Elevated Factor VIII in a Critically Ill Patient. *Can J Anaesth*. 2019;66:995–6.
12. Nykänen AI, Selby R, McRae KM, et al. Pseudo Heparin Resistance after Pulmonary Endarterectomy: Role of Thrombus Production of Factor VIII. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2022;34:315–23.
13. Patel JS, Kooda K, Igneri LA. A narrative review of the impact of extracorporeal membrane oxygenation on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of critical care therapies. *Ann Pharmacother*. 2023;57:706–26.



14. Levy JH, Connors JM. Heparin Resistance — Clinical Perspectives and Management Strategies. *N Engl J Med*. 2021;385:826–32.
15. Helms J, Frere C, Thiele T, et al. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *J Thromb Haemost*. 2023;21:373–96.
16. McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines. *ASAIO J*. 2022;68:303–10.
17. Mansour A, Berahou M, Odot J, et al. Antithrombin levels and heparin responsiveness during venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a prospective single-center cohort study. *Anesthesiology*. 2024;140:1153–64.
18. Panigada M, Cucino A, Spinelli E, et al. A randomized controlled trial of antithrombin supplementation during extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*. 2020;48:1636–44.
19. Frantzeskaki F, Konstantonis D, Rizos M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO)-Associated Coagulopathy in Adults. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13:3496.
20. Panigada M, Iapichino GE, Brioni M, et al. Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study. *Ann Intensive Care*. 2018;8:7.
21. Seeliger B, Döbler M, Friedrich R, et al. Comparison of anticoagulation strategies for veno-venous ECMO support in acute respiratory failure. *Crit Care*. 2021;24:701.
22. Giani M, Russotto V, Pozzi M, et al. Thromboelastometry, thromboelastography, and conventional tests to assess anticoagulation during extracorporeal support: a prospective observational study. *ASAIO J*. 2021;67:196–200.
23. Panigada M, Spinelli E, De Falco S, et al. The relationship between antithrombin administration and inflammation during veno-venous ECMO. *Sci Rep*. 2022;12:14284.
24. Di Nisio M, Middeldorp S, Büller HR. Direct thrombin inhibitors. *N Engl J Med*. 2005;353:1028–40.
25. Martucci G, Panarello G, Occhipinti G, et al. Anticoagulation and bleeding during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2024;209:417–26.
26. Hursting MJ, Alford KL, Becker JC, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy*. 2000;20:318–29.
27. Heubner L, Stueber T, Kriescher S, et al. Monitoring of Argatroban in critically ill patients: a prospective study comparing activated partial thromboplastin time to mass spectrometry. *Anesthesiology*. 2024;140:261–71.
28. Siguret V, Boissier E, De Maistre E, et al. GTH proposals on the practical use of argatroban — With specifics regarding vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT). *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2021;40(6):100963.
29. Robson R, White H, Aylward P, et al. Bivalirudin pharmacokinetics and pharmacodynamics: effect of renal function, dose, and gender. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71:433–9.
30. Guy S, Kitchen S, Maclean R, et al. Limitation of the activated partial thromboplastin time as a monitoring method of the direct thrombin inhibitor argatroban. *Int J Lab Hematol*. 2015;37:834–43.
31. Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, et al. Monitoring of argatroban and lepirudin anticoagulation in critically ill patients by conventional laboratory parameters and rotational thromboelastometry: a prospectively controlled randomized double-blind clinical trial. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:18.
32. Alkazemi A, Eche IM, Adra M, et al. Conventional versus restricted anti-Xa – guided heparin protocol in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Artificial Organs*. 2021;45(12):1520–1527.