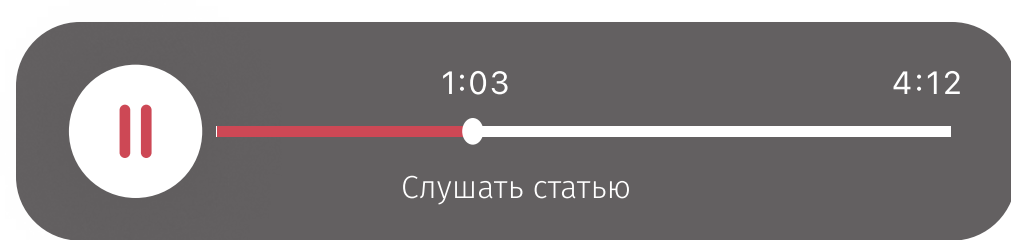


# Антитромбин III при остром лимфобластном лейкозе

новые перспективы в профилактике тромбозов



Венозные тромбозы (ВТЭ) являются частым осложнением у пациентов с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), получающих препараты L-аспарагиназы. Ведущую роль в патогенезе ВТЭ играет приобретенная недостаточность антитромбина III (АТ III) [1].

## АТ III, ОЛЛ И КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В Российских клинических рекомендациях по острым лимфобластным лейкозам отмечено, что L-аспарагиназа, вызывая нарушение коагуляционного гемостаза, может использоваться на протяжении всей программы лечения ОЛЛ. Полагают, что этот препарат увеличивает продолжительность полной ремиссии. Однако ранняя отмена аспарагиназы вследствие развития токсических реакций не оказывает влияния на долгосрочные результаты, в то время как нарушения коагуляционного гемостаза отмечаются часто (более чем у 60 % пациентов) и требуют мониторинга коагуляционных параметров, а при необходимости - замещения антитромбина III и/или фибриногена [1].

### Международное общество по проблемам тромбозов и гемостаза рекомендует [2]:

- Проводить заместительную терапию препаратами АТ III у пациентов, получающих терапию L-аспарагиназой.
- Еженедельно контролировать уровень АТ III на протяжении всего периода лечения L-аспарагиназой.
- При уровне АТ III ниже 60% рекомендована инициация терапии концентратом АТ III. Восполнение проводить до достижения уровня данного показателя 80-120% [2].

Причины, по которым препарат АТ III внесен в клинические рекомендации, разберем на примере клинических исследований.

В статье, на которую ссылаются авторы клинических рекомендаций, описано 2 клинических случая, в которых у пациенток, находившихся на терапии L-аспарагиназой, возникли осложнения в виде венозных тромбозов и кровоизлияний в ЦНС. В обоих случаях эти осложнения возникли на фоне сниженной плазменной активности АТ III, гипофибриногемии и тромбоцитопении [3]. Разберёмся подробнее ниже.

**Для оценки эффективности профилактики ВТЭ** посредством введения пациентам концентрата АТ III было проведено открытое рандомизированное контролируемое исследование PARKAA (Профилактическая заместительная терапия АТ III у детей с ОЛЛ, получающих терапию L-аспарагиназой). **Целью PARKAA являлось** определение эффективности и безопасности терапии АТ III, что оценивалось по:

- частоте тромбозов
- частоте кровотечений
- плазменным маркерам образования тромбина

В исследование были включены дети с ОЛЛ, получавших L-аспарагиназу. Пациенты были рандомизированы на 2 группы: получавших и не получавших терапию АТ III. Эпизоды ВТЭ подтвердились проведением двусторонней венографии, УЗИ, эхокардиографии и МРТ. Частота тромбозов у пациентов, получавших антитромбин, составила 28% (95% ДИ 10–46%) по сравнению с 37% (95% ДИ 24–49%) в группе не получавших терапии. Два незначительных кровотечения произошли у пациентов в группе АТ III, но они не были расценены как побочный эффект от применения препарата. Значимых различий в уровне плазменных маркеров образования тромбина между группами не наблюдалось. В связи с этим можно сделать вывод, что терапия концентратом АТ III является эффективной в отношении профилактики ВТЭ у детей с ОЛЛ, получающих L-аспарагиназу при отсутствии повышения риска кровотечений [4].

## ЭФФЕКТИВНА ЛИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ АНТИТРОМБИНОМ III В ОТНОШЕНИИ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ?

Одной из часто возникающих проблем при лечении острого лимфобластного лейкоза (ОЛЛ) у детей являются тромбозы. Частота возникновения данных осложнений зависит от возраста, сопутствующей патологии и графика лечения. Считается, что риск их развития наиболее высок в первые несколько недель лечения, что связано с нарушениями системы гемостаза вследствие ОЛЛ.

**Предполагалось, что развитие тромбозов происходит вследствие приобретенной недостаточности антитромбина III (АТ III).**

### С целью проверки данной гипотезы было проведено исследование, включившее 949 детей с ОЛЛ [5].

Пациенты были случайным образом рандомизированы для приема **нефракционированного гепарина** (НФГ) (n=312), **эноксапарина** (n=317) или **антитромбина** (n=320).

Значимых различий по характеристикам между группами не было.

	ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ	ЧАСТОТА ТРОМБОЭМБОЛИИ
<b>Нефракционированный гепарин</b>	Из 949 рандомизированных пациентов у 42 развились тромбозы (4,4%; 95% ДИ: 3,2–5,9).	25/312; 8,0%
<b>Эноксапарин</b>		11/317; 3,5%; P = 0,011
<b>Антитромбин</b>		6/320; 1,9%; P < 0,001

**Влияния дозы антитромбина на развитие рецидивов тромбозов не отмечено [5].**

Результаты исследования THROMBOTEST впервые продемонстрировали, что заместительная терапия антитромбином III, в том числе, в комбинации с эноксапарином, способствует значительному снижению риска тромбозов во время индукционной терапии ОЛЛ по сравнению с введением низких доз НФГ. Увеличения частоты кровотечений не отмечалось [6].

## ТЕРАПИЯ L-АСПАРАГИНАЗОЙ У ВЗРОСЛЫХ С ОЛЛ И РИСК ТРОМБОЗОВ

При проведении терапии L-аспарагиназой ВТЭ развиваются не только у детей с ОЛЛ, но и у взрослых пациентов. Проведено исследование, включившее 548 пациентов с ОЛЛ разных возрастов. Результаты показали, что вероятность развития ВТЭ при проведении терапии L-аспарагиназой увеличивается с возрастом - пациенты старше 30 лет имели очень высокий риск ВТЭ (частота ВТЭ составила 42%). Всего эпизоды ВТЭ были зарегистрированы у 43 (8%) пациентов, из них 27/501 (5%) - дети и 16/47 (34%) - взрослые. Тромбоз синусов головного мозга зарегистрирован у 1,6% пациентов. 74% пациентов получали низкомолекулярный гепарин после ВТЭ. Осложнениями антикоагулянтной терапии были носовое кровотечение (9%), кровоизлияния (2%) и у двух взрослых пациентов - выраженное кровотечение. 30 пациентов (70%), в конечном итоге, получили по меньшей мере 85% от назначенных доз аспарагиназы. У 33% пациентов наблюдался рецидив ВТЭ (у детей 17% по сравнению со взрослыми 47%, P = 0,07). 48-месячная безрецидивная выживаемость пациентов с ВТЭ составила 85± 6% по сравнению с 88± 2% у пациентов без ВТЭ (P = 0,36). Результаты данного исследования указывают, что при стабилизации тромба после ВТЭ возможно возобновление терапии L-аспарагиназой при проведении антикоагулянтной терапии [6].

### Снижает ли введение препаратов антитромбина риск развития тромбозов у взрослых пациентов с ОЛЛ, получающих терапию L-аспарагиназой?

Для ответа на этот вопрос было проведено ретроспективное исследование, включившее взрослых пациентов, которые получали ПЕГилированную, либо нативную L-аспарагиназу. По результатам среди 30 пациентов, получавших препарат АТ III в качестве тромбозопрофилактики, эпизодов ВТЭ зарегистрировано не было, в то время как среди 15 пациентов без терапии АТ III у 5 развились ВТЭ (P < 0,001) [7].

Исходя из сказанного выше, можно сделать вывод, что применение препаратов АТ III эффективно в отношении профилактики развития ВТЭ и показано как взрослым, так и детям с ОЛЛ, получающим терапию L-аспарагиназой [7].

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Острые лимфобластные лейкозы. Клинические рекомендации. Published online 2022.
- Jeffrey I. Zwicker, Tzu-Fei Wang, Daniel J. DeAngelo. The prevention and management of asparaginase-related venous thromboembolism in adults: Guidance from the SSC on Hemostasis and Malignancy of the ISTH. Journal of thrombosis and haemostasis. 2020; 18 (2): 278-284
- Галстян Г.М., Полеводова О.А., Баженов А.В. и др. Тромбогеморрагические осложнения при лечении больных острым лимфобластным лейкозом L-аспарагиназой. Клиническая онкогематология. Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2018; 11 (1): 89-99.
- Mitchell L, Andrew M, Hanna K, et al. Trend to efficacy and safety using antithrombin concentrate in prevention of thrombosis in children receiving L-asparaginase for acute lymphoblastic leukemia. Results of the PAARKA study. Thromb Haemost. 2003;90(2):235-244. doi:10.1160/TH02-11-0283
- Astwood E, Vora A. Personal practice: how we manage the risk of bleeding and thrombosis in children and young adults with acute lymphoblastic leukaemia. Br J Haematol. 2011;152(5):505-511. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08446.x
- Grace RF, Dahlberg SE, Neuberger D, et al. The frequency and management of asparaginase-related thrombosis in paediatric and adult patients with acute lymphoblastic leukaemia treated on Dana-Farber Cancer Institute consortium protocols. Br J Haematol. 2011;152(4):452-459. doi:10.1111/j.1365-2141.2010.08524.x
- Farrell K, Fyfe A, Allan J, Tait RC, Leach M. An antithrombin replacement strategy during asparaginase therapy for acute lymphoblastic leukemia is associated with a reduction in thrombotic events. Leuk Lymphoma. 2016; 57: 2568-2574.

Для специалистов здравоохранения. Размещенная информация не является рекомендацией компании Тakeda, 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.spcsd.ru является ООО «Тakeda 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

VV-MEDMAT-96200 январь 2024