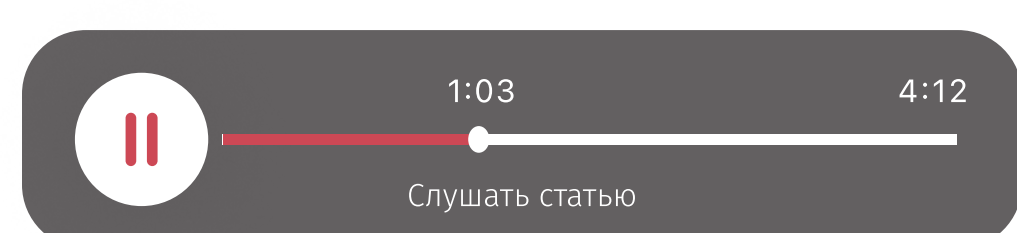


Антитромбин III в практике флеболога: эффективность профилактики тромбообразования



АНТИТРОМБИН III И ВЛИЯНИЕ НА ГЕПАРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ

Венозные тромбоемболические осложнения (ВТЭО) возникают вследствие нарушения кровообращения (застой крови), повреждения эндотелия сосудов, повышенной способности крови к образованию тромба (гиперкоагуляция и ингибирование фибринолиза), а также при сочетании этих причин [1]. При недостаточности антитромбина III (АТ III) нарушается инактивация факторов свёртывания и тромбина, в результате процесс формирования кровяного сгустка не останавливается вовремя. Возникает повышенная склонность к образованию тромбов, а также резистентность тканей к гепарину (в 65% случаев).

Антитромбин III (АТ III) является естественным ингибитором свертывания крови. Недостаточность АТ III проявляется гиперкоагуляцией и тромбозами.

Данное состояние может быть врождённым, а также развиваться вследствие недостаточного синтеза АТ III, его повышенных потерь или потребления. Такие ситуации в клинической практике возникают при циррозе печени, нефротическом синдроме, диссеминированном внутрисосудистом свёртывании, сепсисе, в результате проводимого лечения гепарином, пероральными контрацептивами, L-аспарагиназой [2].

С целью заместительной терапии АТ III возможно использование свежзамороженной плазмы (СЗП) или препарата АТ III. Начальная доза препарата АТ III рассчитывается по следующей формуле:

Необходимая доза (МЕ) = масса тела (кг) × (целевой уровень - исходный уровень активности [%]) × 0.5
Начальная целевая активность антитромбина зависит от клинической ситуации [3].

Прасоловым Н.В. и соавт. проведено исследование, целью которого было оценить эффективность концентрата АТ III у пациентов с тромбоемболическими осложнениями (ТЭО) при неэффективной гепаринотерапии. Проанализированы данные 11 пациентов с тромбозами различной локализации у которых отсутствовал эффект от терапии гепарином. Уровень АТ III в плазме крови у всех пациентов составлял менее 60%. Все исследуемые получали концентрат АТ III в дозе 1000-2000 МЕ.

Состояние гемостаза оценивалось с помощью тромбоэластографии (ТЭГ) (нативная проба и проба с гепариназой) и коагулограммы. Эффективность концентрата АТ III оценивали после его введения, по тем же критериям гемостаза. По результатам исходный уровень АТ III в группе исследования составил в среднем 39%, после инфузии концентрата АТ III получен прирост в среднем до 66%. После введения концентрата АТ III выявлено увеличение интервалов R и K. уменьшение угла альфа (p < 0.001). В показателях коагулограммы выявлено увеличение АЧТВ, ТВ (p < 0.001). Побочных эффектов не зарегистрировано.

Исходя из сказанного выше можно сделать вывод об эффективности препаратов АТ III в отношении устранения гепаринорезистентности, обусловленной его недостаточностью, у пациентов с ТЭО [4].

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТОВ АТ III У БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК

Во время беременности повышается риск развития венозных тромбоемболических осложнений (ВТЭО). При наличии недостаточности АТ III не только увеличивается риск развития ВТЭО, но и развивается резистентность к препаратам гепарина. В связи с этим проблема профилактики ВТЭО остается актуальной.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Как на практике проявляется недостаточность антитромбина III и как преодолеть гепаринорезистентность проиллюстрируем на клиническом случае:

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что применение препаратов АТ III позволяет эффективно профилактировать тромбообразование и снизить резистентность к гепарину во время беременности. Использование препаратов АТ III при наличии недостаточности АТ III у беременных входит в клинические рекомендации «Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоемболия» от 2022г.



У беременной пациентки 19 лет в анамнезе - 2 выкидыша в первом триместре беременности. Семейный анамнез отягощен по ВТЭО. У матери и двух братьев - врожденная недостаточность АТ III.



При определении уровня АТ III у данной пациентки до беременности показатель составил 51%, что было расценено как наличие врожденной недостаточности. Определение антигена АТ III у данной пациентки не проводилось.



После подтверждения факта наличия беременности, учитывая наличие выкидышей в анамнезе и врожденную недостаточность АТ III, пациентке назначена терапия низкомолекулярными гепаринами (НМГ) в дозе 14 000 МЕ в сутки для снижения риска развития ВТЭО под контролем анти-Ха и АТ III. На этом фоне активность анти-Ха находилась в диапазоне от 0,46 до 0,79 МЕ/мл в течение первых 6 месяцев беременности, что свидетельствовало о наличии у пациентки резистентности к гепарину на фоне недостаточности АТ III. В третьем триместре беременности активность анти-Ха снизилась до 0,23 - 0,45 МЕ/мл. На протяжении всей беременности уровень D-димера был снижен (93–317 мкг/л), уровень АТ до 28-й недели гестации составлял 33–35%, после - 46–57%. При попытке повысить дозу НМГ наблюдалось еще большее снижение уровня АТ III.



На 39 неделе беременности проведено кесарево сечение (КС) в связи с тазовым предлежанием плода. Перед родоразрешением уровень АТ III составлял 54%. С целью предотвращения развития ВТЭО за 3 часа до КС пациентке введен концентрат АТ III в дозе 3000 МЕ внутривенно. Через 8 часов введен НМГ в дозе 4500 МЕ. Уровень АТ III через 2 часа после инфузии составил 112%, а минимальный уровень на следующий день - 65%.



Родился мальчик весом 2610 г, при обследовании которого в дальнейшем не было выявлено недостаточности АТ III. Выраженного кровотечения во время проведения КС и в послеоперационном периоде не наблюдалось. Уровень АТ III определялся ежедневно - перед каждым введением препарата АТ III (2000 МЕ), значения находились в диапазоне от 60 до 100% [5].

СТРАТЕГИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТРОМБОПРОФИЛАКТИКИ

Многим пациентам, которым проводилось хирургическое лечение, в том числе, на кровеносных сосудах, необходима профилактика развития послеоперационных ВТЭО. Однако из-за наличия гепаринорезистентности, развивающейся вследствие недостаточности АТ III, эффективность тромбопрофилактики может значительно снижаться. В связи с этим остается актуальным вопрос наиболее эффективной тактики ведения таких пациентов.

Вариантами терапии при данном состоянии является введение препарата АТ III, либо свежзамороженной плазмы (СЗП). Однако, терапия СЗП имеет ряд особенностей. В первую очередь - это большой объем вводимой жидкости, что может привести к перегрузке объемом. Это может быть особенно нежелательно для пациентов с сердечной недостаточностью.

Терапия АТ III связана с введением относительно небольшого объема жидкости по сравнению с СЗП. Одна МЕ АТ III повышает его уровень в крови на 2%. В 1 мл СЗП содержится 1 МЕ АТ III, следовательно для введения 500 МЕ АТ III необходимо перелить 500 мл СЗП. Препарат АТ III содержит 500 МЕ в 1 флаконе, содержимое которого перед введением разводится до объема 10 мл.

Так как объем вводимой жидкости при применении препарата АТ III в 50 раз ниже, чем СЗП, это позволяет профилактировать нежелательную перегрузку жидкостью и связанные с ними осложнения (отек легких, головного мозга), а также гемодилюцию.

Кроме того, при введении СЗП возрастает риск передачи вирусных инфекций, таких как ВИЧ-инфекция, гепатиты В и С. При производстве препарата АТ III проводится полная инактивация всех вирусных частиц, что делает его потенциально более безопасным [6] по сравнению с СЗП. О случаях передачи вирусных инфекций у пациентов, получавших препараты АТ III при отсутствии переливаний крови не сообщалось.

Из этого можно сделать вывод, что препараты АТ III позволяют снизить резистентность к гепарину и повысить эффективность тромбопрофилактики при гораздо более низких рисках развития нежелательных побочных эффектов по сравнению с СЗП [6].

Исходя из сказанного выше можно заключить, что использование препарата АТ III может позволять эффективно профилактировать тромбообразование и устранять гепаринорезистентность у различных групп флебологических пациентов, в том числе при наличии факта беременности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Шамаков Р.Г., Пырегов А.В., Вавилова Т.В. и др. Клинические рекомендации. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоемболия. КР 723. 2022
2. Галстян Г.М., Денисова Е.Н., Куприкова А.И. и др. Применение препарата антитромбина III для системной антикоагуляции при проведении процедур с использованием экстракорпорального контура. Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2013; 10; 5. С.36-46
3. инструкция по клиническому применению препарата АТ III. https://www.vidal.ru/drugs/antithrombin_iii_human__18046?ysclid=ipmegh12jb260601380
4. Прасолов Н. В., Буланов А. Ю., Шулушко Е. М., Яцков К. В., Антонова И. А., Щербаква О. В. Терапия гепаринорезистентности у больных с тромбоемболическими осложнениями в условиях специализированной выездной консультативной бригады. Гематология и трансфузиология. 2014;51.
5. Tsikouras P, Christoforidou A, Bothou A, et al. Overcoming heparin resistance in pregnant women with antithrombin deficiency: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2018;12(1):169. Published 2018 Jun 16. doi:10.1186/s13256-018-1711-2
6. Spiess BD. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. Ann Thorac Surg. 2008;85(6):2153-2160. doi:10.1016/j.athoracsurg.2008.02.037

Для специалистов здравоохранения. Размещенная информация не является рекомендацией компании Такэда, 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.spcrd.ru является ООО «Такэда 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-98305 февраль 2024