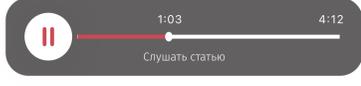


Применение антитромбина III во врачебной практике:

клинический случай



НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АНТИТРОМБИНА III: АКТУАЛЬНОСТЬ ПАТОЛОГИИ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК

Тромбофилия – нарушение свертываемости крови, сопровождающееся предрасположенностью к патологическому тромбообразованию в кровеносных сосудах разной локализации вследствие нарушений состава и свойств крови [1]. При ряде тромбофилий ключевым звеном патогенеза является снижение антитромбина III. При тромбофилиях недостаточность антитромбина - врожденная, но бывает также и приобретенный, отличить их в клинической практике может быть не так просто.

При недостаточности антитромбина III нарушается инактивация факторов свёртывания и тромбина, в результате процесс формирования кровяного сгустка не останавливается вовремя. Возникает повышенная склонность к образованию тромбов, способных привести к развитию венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО).

ВТЭО возникают вследствие:

- 🕒 **НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ**
(ЗАСТОЙ КРОВИ)
- 🕒 **ПОВРЕЖДЕНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ**
СОСУДОВ
- 🕒 **ПОВЫШЕННОЙ СПОСОБНОСТИ КРОВИ К ОБРАЗОВАНИЮ ТРОМБА**
(ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ И ИНГИБИРОВАНИЕ ФИБРИНОЛИЗА)

при сочетании этих причин [1].

Кроме того, при дефиците антитромбина III развивается резистентность к гепарину. Инициировать тромбоз у пациентов с тромбофилией могут оперативные вмешательства, травмы, беременность и роды, малоподвижность, постельный режим, т.е. состояния, которые сопровождаются повреждением тканей, изменением тонуса сосудов и гормональными изменениями [1].

КАК НА ПРАКТИКЕ ПРОЯВЛЯЕТСЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АНТИТРОМБИНА III И КАК ПРЕОДОЛЕТЬ ГЕПАРИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРОИЛЛЮСТРИРУЕМ НА МЕДЖИСЦИПЛИНАРНОМ КЛИНИЧЕСКОМ СЛУЧАЕ:

Пациентка Н. 24 лет, 30-31 неделя беременности с выраженным отеком и болью в правой ноге, цианозом правой голени, болезненностью в области вен голени. Симптомы возникли внезапно и постепенно нарастали, в связи с чем, спустя 1 час была вызвана бригада скорой помощи. Пациентка госпитализирована. Со слов, хронических заболеваний ранее не имела. Операции, тяжелые травмы в анамнезе отсутствуют. При осмотре: пульсации артерий правой ноги сохранены, АД 125/78 мм рт.ст., ЧСС 88 уд/мин.

ЛЕЧЕНИЕ КОАГУЛОПАТИЙ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

При осмотре флебологом диагностирован тромбоз глубоких вен правой голени. По результатам проведенной коагулограммы: тромбиновое время - 12 с, АЧТВ - 26 с, фибриноген - 6 г/л, МНО - 1,01. Повышение уровня фибриногена было расценено как норма во время беременности. Также проведено определение антител к кардиолипину, бета-2-гликопротеину-1, волчаночного антикоагулянта с целью исключения антифосфолипидного синдрома (результаты отрицательные). В связи с наличием беременности и отсутствием факторов риска и осложнений у пациентки проведение тромболитика и хирургической тромбэктомии не является терапией выбора, в связи с чем, назначен эноксапарин 60 мг 2 раза в сутки. Терапия была клинически эффективна. Через 3 дня пациентка выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями по антикоагулянтной терапии: эноксапарин 30 мг 1 раз в сутки подкожно. Роды самостоятельные, произошли на 41 неделе гестации. Родился здоровый ребенок. В процессе родов произошла массивная кровопотеря в размере 2,3 л. Несмотря на немедленное восполнение ОЦК, в отделении реанимации у пациентки развился ДВС-синдром, вследствие потери большого количества ингибиторов свертывания (антитромбин III, протеина С) при кровотечении. Начата антикоагулянтная терапия. Несмотря на это, у пациентки продолжали развиваться тромбозы мелких сосудов, появлялись множественные петехии. АД 98/65 мм рт.ст., ЧСС 82 уд/мин, SpO2 94%. По результатам проведенной коагулограммы: тромбиновое время - 13 с, АЧТВ - 25с, фибриноген - 4 г/л, МНО - 1,1, уровень антитромбина III - 53%.

Согласно клиническим рекомендациям по интенсивной терапии ДВС-синдрома в акушерстве [2], на период госпитализации пациентке назначен препарат антитромбина III. На фоне проведения терапии наблюдалось значимое улучшение клинических и лабораторных показателей. После полного разрешения ДВС-синдрома пациентка выписана.

Через 4 месяца после выписки из стационара на фоне применения профилактической дозы гепарина, пациентка отметила боль и отек левой ноги, боль по ходу вен левой голени. Бригадой скорой помощи доставлена в ближайшую клиническую больницу. При осмотре - пульсация артерий левой ноги сохранена. Левая голень отечная, слегка цианотична, при пальпации - болезненность по ходу вен. АД 130/70 мм рт.ст., ЧСС 74 уд/мин. По результатам проведенной коагулограммы: тромбиновое время - 14 с, АЧТВ - 27 с, фибриноген - 3 г/л, МНО - 0,9. Диагностирован тромбоз глубоких вен левой голени. Проведен экстренный тромболитис.

После тщательного анализа анамнестических данных пациентки (молодой возраст, отсутствие крупных травм и операций, повторяющиеся эпизоды тромбозов с минимальным эффектом от введения гепарина, как во время стационарного лечения, так и от получения профилактических доз) лечащим врачом-флебологом была заподозрена недостаточность антитромбина III. При определении уровня антитромбина III в крови выявлено его снижение до 57%. В связи с этим пришлось делать непростой выбор дальнейшей тактики лечения данной пациентки. Н. возможно было назначить один из трех вариантов антикоагулянтной терапии: монотерапию гепарином, препаратом антитромбина III, либо комбинированную терапию антитромбин III + гепарин. Действие гепарина осуществляется через антитромбин III, в связи с этим у данной пациентки присутствовала резистентность к гепарину, что обусловило неэффективность проводимого лечения [3]. В связи с этим монотерапия гепарином в данном случае не показана.

СУЩЕСТВУЮТ ИССЛЕДОВАНИЯ, ИЛЛЮСТРИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИКИ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ АНТИТРОМБИН III + ГЕПАРИН

МОНОТЕРАПИИ АНТИТРОМБИНОМ III

Применение антитромбина III повышает эффективность терапии гепарином при наличии гепаринорезистентности [3], вызванной его недостаточностью [4,5].

При комбинированной терапии применение препарата антитромбина III повышает эффективность препаратов гепарина, однако, вместе с этим также возрастает риск развития кровотечений [6]. в связи с чем флебологом был выбран наиболее эффективный и безопасный вариант - монотерапия препаратом антитромбина III.

Для подтверждения диагноза пациентке рекомендована консультация гематолога и проведение генетического исследования.

АНТИТРОМБИН III - НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ КОАГУЛОПАТИЙ

Через некоторое время Н. планово обратилась к гематологу. Врачом было назначено проведение исследования на врожденные и приобретенные тромбофилии:

- 🕒 **МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ**
МУТАЦИИ G1691A В ГЕНЕ ФАКТОРА V
(МУТАЦИЯ ЛЕЙДЕН В ФАКТОРЕ V СВЕРТЫВАНИЯ)
- 🕒 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА G20210A**
ПРОТРОМБИНА В ГЕНЕ ФАКТОРА II СВЕРТЫВАНИЯ
КРОВИ
- 🕒 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИТРОМБИНА В КРОВИ**
- 🕒 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ АКТИВНОСТИ ПРОТЕИНА S**
В КРОВИ
- 🕒 **ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ ПРОТЕИНА С В КРОВИ**
- 🕒 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ АНТИТЕЛ**
К КАРДИОЛИПИНУ В КРОВИ
- 🕒 **ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОЛЧАНОВОГО АНТИКОАГУЛЯНТА**

По результатам определения уровня антитромбина III (**уровень антитромбина - 65%**), исключения приобретенного характера патологии, наличия неоднократных тромботических эпизодов подтверждена врожденная недостаточность антитромбина III. Был подтвержден выбор тактики лечения антитромбином III на постоянной основе с целью профилактики тромбоэмболических осложнений [1,7,8].

Применение концентрата антитромбина III является прорывом в лечении тромбофилий.

Введение этого нового подхода в клиническую практику позволит значимо снизить риски ВТЭО у беременных с врожденным дефицитом антитромбина III, а также резистентностью к гепарину [9]. Применение препарата антитромбина III уже включены в клинические рекомендации по интенсивной терапии [1] благодаря высокой клинической целесообразности применения. Включение препарата антитромбина III в клинические рекомендации таких специальностей как гематология, кардиореаниматология, флебология может также помочь снизить число неблагоприятных исходов ВТЭО и повысить качество жизни пациентов с тромбофилией.

При наличии подозрений и для возможности обеспечения доступа пациентов к специфической терапии необходимо своевременное проведение диагностики недостаточности естественных антикоагулянтов и редких нарушений свертывания крови.
Вы можете воспользоваться программой бесплатной диагностики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде . Акушерская тромбоэмболия. Published online 2024
- Интрукция НВ, Астахов АА, Белокриницкий ДБ, Буланов АО, Забулотатия ИБ. Интенсивная терапия синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром , коагулопатия) в акушерстве *. Published online 2019:5-26.
- Селюк ЮА, Валентюкевич АВ, Колядко МГ, Островский ЮП. Дефицит активности антитромбина III и его коррекция у кардиохирургического пациента. Published online 2018.
- Roberts JC, von Drygalski A, Zhou JY, Rodgers GM, Ansteatt K, Tarantino MD. Five Challenging Cases of Hereditary Antithrombin Deficiency Characterized by Thrombotic or Complicated Antithrombin. J Blood Med. 2022;13:611-618. Published 2022 Oct 21. doi:10.2147/JBM.S365996
- Bravo-Pérez C, de la Morena-Barrio ME, Vicente V, Corral J. Antithrombin deficiency as a still underdiagnosed thrombophilia: a primer for internists. Pol Arch Intern Med. 2020;130(10):868-877. doi:10.20452/pamw.15371
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Атенатив (500 ME). 2012; (1).
- Rhéaume M, Weber F, Durand M, Mahone M. Pregnancy-Related Venous Thromboembolism Risk in Asymptomatic Women With Antithrombin Deficiency: A Systematic Review. Obstet Gynecol. 2016;127(4):649-656. doi:10.1097/AOG.0000000000001347
- 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
- James AH, Konkle BA, Bauer KA. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with hereditary antithrombin deficiency. Int J Womens Health. 2013;5:233-241. Published 2013 May 3. doi:10.2147/IJWH.S43190

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.scrpcd.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. Усанёва дом 2, стр.1,
Бизнес-центр «Фьюжн Парк».

Возраст 18+, для распространения на территории РФ

W-MEDMAT-93853 ноябрь 2023