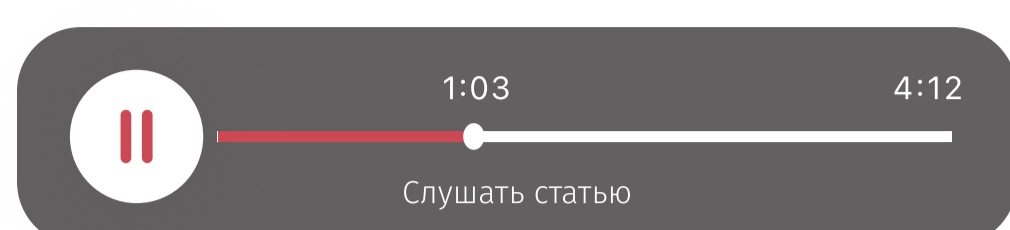


# Недостаточность антитромбина III (АТ III) в практике флеболога:

## разбор клинических случаев



### МЕТОДЫ ВОСПОЛНЕНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ АТ III В ПРАКТИКЕ ФЛЕБОЛОГА: ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОЙ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ

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].

**Вероятность развития венозного тромбоза повышается при наличии у пациента врожденной или приобретенной тромбофилии [1].**

Антитромбин III (АТ III) является естественным ингибитором свертывания крови. Недостаточность АТ III проявляется гиперкоагуляцией и тромбозами. Данное состояние может быть врожденным, а также развиваться вследствие недостаточного синтеза АТ III, его повышенных потерь или потребления [2].

Очевидно, что при недостаточности АТ III возникает необходимость его восполнения. С этой целью могут использоваться препараты АТ III, либо свежемороженая плазма (СЗП). Однако, следует учитывать, что 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. В связи с значительно меньшим объемом вводимой жидкости риск перегрузки объемом значимо снижается, что позволяет профилактировать развитие таких осложнений как отек легких, головного мозга, а также гемодилюция.

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 по сравнению с СЗП. О случаях передачи вирусных инфекций у пациентов, получавших препараты АТ III при отсутствии переливаний крови не сообщалось [3].

### НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АТ III И НЕОБХОДИМОСТЬ СВОЕВРЕМЕННОГО ВОСПОЛНЕНИЯ ЕГО УРОВНЯ

Необходимость своевременного восполнения уровня АТ III при наличии его недостаточности проиллюстрирована на примере клинического случая:

У мужчины 32 лет в анамнезе - множественные тромбоемболические осложнения (ВТЭО), в частности - 2 тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА) и эмболизация (операция на открытом сердце) в 21 год, тромбоз верхней брыжеечной вены. На момент поступления в клинику у пациента имелись стойкая сердечная недостаточность, хроническая легочная гипертензия, фибрилляция предсердий, кардиомиопатия, индуцированная тахикардией, цирроз печени, хронический тяжелый венозный застой и посттромботический синдром.

#### 1 ЭПИЗОД

Первый эпизод ВТЭО - в 12 лет - тромбоз глубоких вен (ТГВ) нижней конечности, проводилась терапия варфарином в течение 3 месяцев. При определении протромбинового времени на фоне проводимой терапии показатель был в 2 раза выше по сравнению с таковым без терапии.

#### 2 ЭПИЗОД

Повторный эпизод ТГВ нижней конечности - в 17 лет, одновременно с этим развился тромбоз артерии сетчатки, что привело к стойкому сужению полей зрения. При обследовании выявлена недостаточность антитромбина III (АТ III). Уровень АТ III составлял 42-58%. Семейный анамнез по ВТЭО не отягощен, мутации, приводящие к недостаточности АТ III у родителей не выявлены.

При проведении генетического исследования у пациента выявлена нонсенс-мутация de-novo в локусе Q271X, другие маркеры тромбофилий не обнаружены.

#### 3 ЭПИЗОД

Несмотря на проводимую терапию варфарином, у пациента произошел третий эпизод ТГВ нижней конечности. Произведена установка постоянного кава-фильтра в нижнюю полую вену и инициирована заместительная терапия препаратом АТ III. Изначально введение препарата проводилось ежедневно с целью достижения уровня АТ III - 120% от нормального значения [4]. Дозирование препарата рассчитывается по следующей формуле: 1 международная единица (МЕ) активности антитромбина эквивалентна активности антитромбина в одном миллилитре нормальной человеческой плазмы. Расчет необходимой дозы антитромбина основан на эмпирических данных о том, что 1 международная единица (МЕ) антитромбина на килограмм массы тела повышает активность антитромбина в плазме примерно на 2%. Впоследствии доза препарата была уменьшена до 2 раз в неделю, к терапии добавлен варфарин.

### НАЧАЛЬНАЯ ДОЗА РАССЧИТЫВАЕТСЯ ПО СЛЕДУЮЩЕЙ ФОРМУЛЕ:

**Необходимая доза (МЕ) = масса тела (кг) x (целевой уровень - исходный уровень активности (%)) x 0,5 [5].**

#### РЕЦИДИВ

Через год после инициации терапии пациент самостоятельно прекратил проводимое лечение препаратом АТ III, у врачей не наблюдался. Получал терапию варфарином (целевое МНО 2,3-3,5). В 22 года пациенту проведена резекция тонкого кишечника по поводу тромбоза верхней брыжеечной вены, в 26 лет - тромбэктомия легочной артерии.

При поступлении в клинику возобновлена терапия препаратом АТ III в профилактической дозе (2 раза в неделю с дозой, рассчитанной для достижения минимальной активности АТ III >75% от нормального значения). Доступ к центральным венам для введения АТ III был чрезвычайно затруднен из-за наличия окклюзионных тромбов практически в каждой вене, выражено развито коллатеральное венозное кровообращение.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В течение 5 лет пациент получал терапию препаратом АТ III в комбинации с варфарином, либо ривароксабаном 2 раза в неделю (целевой уровень АТ III - 120%). За данный период новых эпизодов ВТЭО не зафиксировано.

Несмотря на проводимое лечение, пациент умер в возрасте 37 лет от последствий ВТЭО (застойная сердечная недостаточность и легочная гипертензия).

В связи с этим можно сделать вывод, что своевременное восполнение уровня АТ III и постоянная тромбопрофилактика способны предотвратить развитие ВТЭО и связанных с ними осложнений. [4]

### НЕДОСТАТОЧНОСТЬ АТ III У БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК: ЭФФЕКТИВНАЯ ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ВТЭО

Беременные женщины с тромбофилией имеют значительно более высокий риск развития ВТЭО, чем при отсутствии данного состояния (риск развития ВТЭО до 50 лет составляет около 50%) [6]. В связи с этим вопрос профилактики ВТЭО, а также эффективного лечения при их развитии у беременных пациенток остается актуальным. Влияние концентрата АТ III на развитие и прогрессирование имеющихся ВТЭО у беременных пациенток проиллюстрировано на примере клинического случая:

У женщины 22 лет в анамнезе врожденная недостаточность АТ III (исходный уровень АТ III 57%). Семейный анамнез отягощен: у отца и сестры - недостаточность АТ III. У отца в анамнезе - множественные ВТЭО, умер в 31 год от последствий ВТЭО.

При поступлении в клинику у пациентки - вторая беременность. Первая беременность протекала без осложнений. Пациентка получала терапию эноксапарином (40 мг подкожно ежедневно) во время беременности и в послеродовом периоде. Перед плановой индукцией родов введен концентрат АТ III в дозах, обеспечивающих поддержание уровня АТ III на уровне 80-120%. После родов уровень АТ III составил 63%, в связи с чем введена дополнительная доза концентрата АТ III.

Пациентке была назначена профилактическая антикоагулянтная терапия в течение 12 недель после родов.

Пациентка получала терапию в течение 6 недель, после чего самостоятельно отменила. Несмотря на отсутствие лечения эпизодов ВТЭО отмечено не было.

Менее через 1 год после родов - повторная беременность. Профилактически назначен эноксапарин в дозе 40 мг в сутки, подкожно. Несмотря на проводимую терапию, на 13 недели беременности у пациентки развился ТГВ правой нижней конечности. В связи с этим, доза эноксапарина была увеличена до 1 мг/кг подкожно каждые 12 часов, также однократно назначен концентрат АТ III, после введения которого уровень АТ III составил 120%.

Несмотря на проводимую терапию, у пациентки наблюдалось прогрессирование ТГВ в правой нижней конечности. В связи с этим было принято решение о проведении фармакомеханического тромболитика и усилении антикоагулянтной терапии посредством добавления концентрата АТ III 3 раза в неделю для поддержания уровня АТ III - 120%.

Уровень АТ III определялся каждую неделю. Прием эноксапарина был отменен за 24 часа до родов и возобновлен через 12 часов после родов. Дальнейшего прогрессирования ТГВ не наблюдалось. Роды прошли без осложнений [7]. Исходя из вышесказанного можно сделать вывод, что применение препаратов АТ III позволяет эффективно лечить, а также профилактировать тромбообразование 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 2022 г.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Клинические рекомендации. KP723. Венозные осложнения во время беременности и послеродовом периоде. Акушерская тромбоемболия.
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. Spiess BD. Treating heparin resistance with antithrombin or fresh frozen plasma. Ann Thorac Surg. 2008;85(6):2153-2160. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.02.037
4. 1. Roberts JC, von Drygalski A, Zhou JY, Rodgers GM, Ansteatt K, Tarantino MD. Five Challenging Cases of Hereditary Antithrombin Deficiency Characterized by Thrombosis or Complicated Pregnancy. J Blood Med. 2022;13:611-618. Published 2022 Oct 21. doi:10.2147/JBM.S365996.
5. Инструкция по клиническому применению I Blood Med. 2022;13:611-618. <https://www.rlsnet.ru/drugs/antitrombin-iii-jeloveceskii-26567?spisob-primeneniia-i-dozy>.
6. Tsikouras P, Christoforidou A, Bothou A, Deuteraiou D, Anthoulaki X, Chalkidou A, Zervoudis S, Galazios G. Overexpression of heparin resistance in pregnant women with antithrombin deficiency: a case report and review of the literature. J Med Case Rep. 2018 Jun 16;12(1):169. doi: 10.1186/s13256-018-1711-2.
7. Roberts JC, von Drygalski A, Zhou JY, Rodgers GM, Ansteatt K, Tarantino MD. Five Challenging Cases of Hereditary Antithrombin Deficiency Characterized by Thrombosis or Complicated Pregnancy. J Blood Med. 2022;13:611-618. Published 2022 Oct 21. doi:10.2147/JBM.S365996.

WV-MEDMAT-102644 апрель 2024

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.scrp.ru](http://www.scrp.ru) является ООО «Тakeda Фармасьютикалс». Заявление о нарушении авторских и смежных прав может быть отправлено по адресу [support@takeda.com](mailto:support@takeda.com)

© Takeda, 2024. Все права защищены.  
 119048 Москва, ул. Усачёва дом 2, стр.1,  
 Бизнес-центр «Фьюжн Парк».

Возраст 18+, для распространения на территории РФ