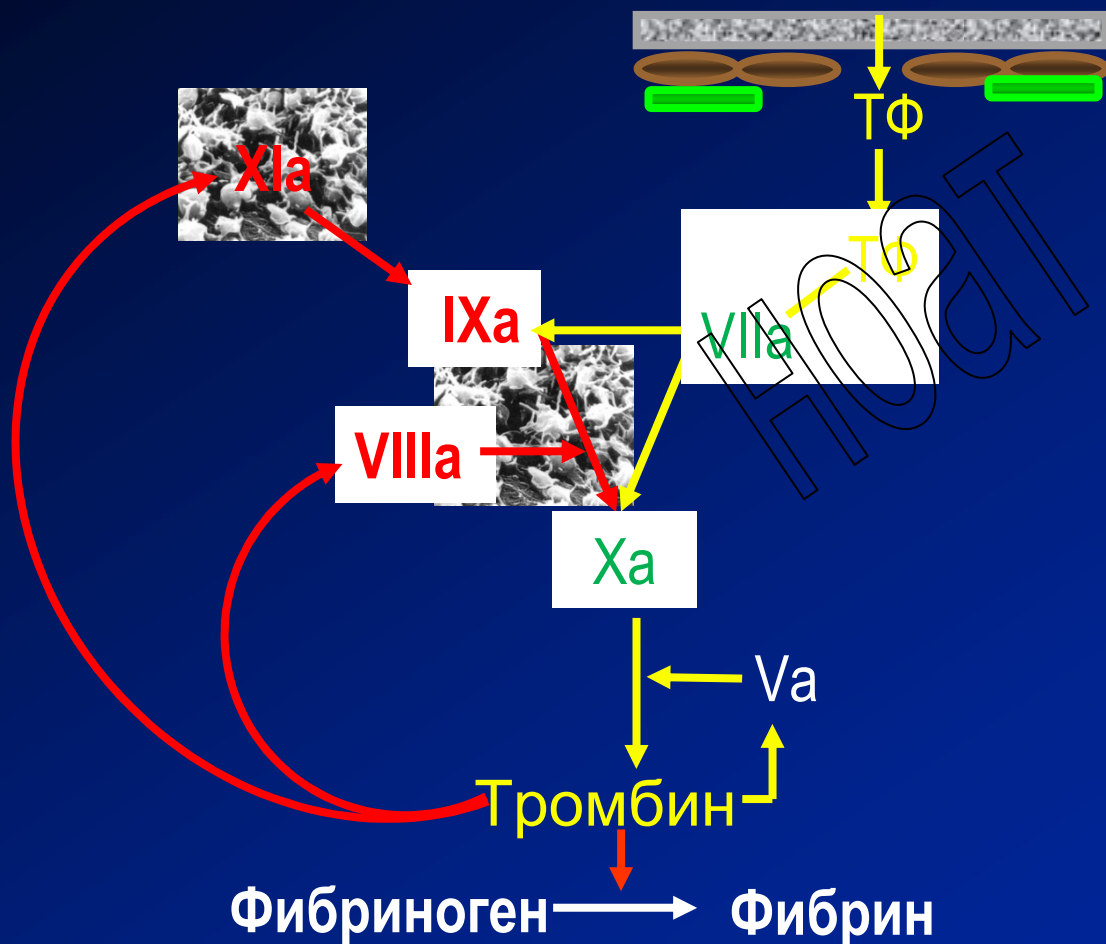


**Какие показатели коагулограммы
необходимы для диагностики тромбозов и
контроля за антитромботической терапией**

проф. Добровольский А.Б.

**ФГУ Российский кардиологический научно-
производственный комплекс Минздравсоцразвития России
г. Москва**

Основные реакции образования тромбина



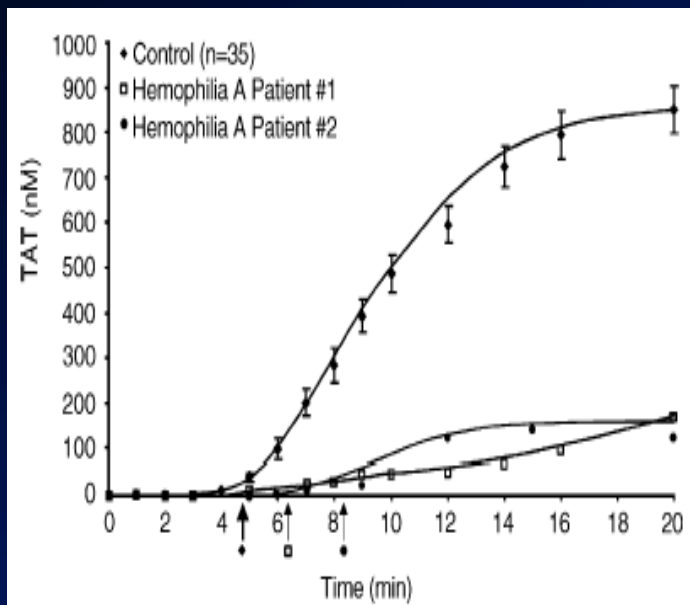
Тканевый фактор (ТФ) –
основной активатор ССК

ТФ инициирует образова-
ние тромбина, который

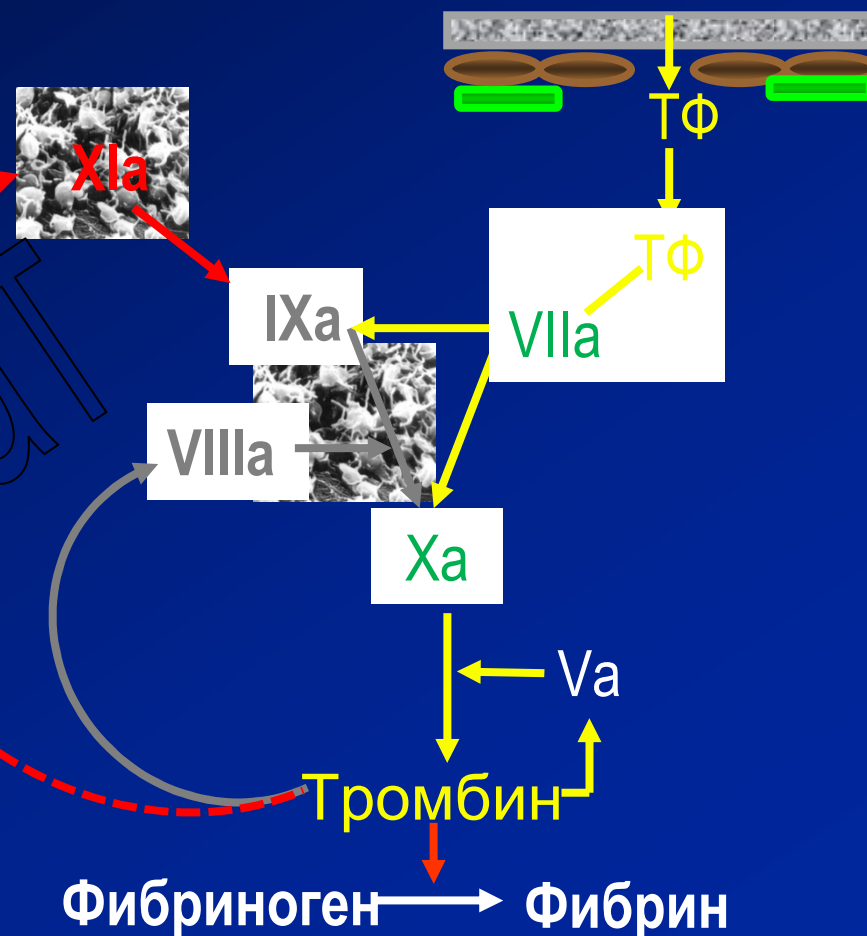
значительно усиливает
свое образование активи-
руя тромбоциты, ФV и VIII

и еще больше - активируя
ФXI

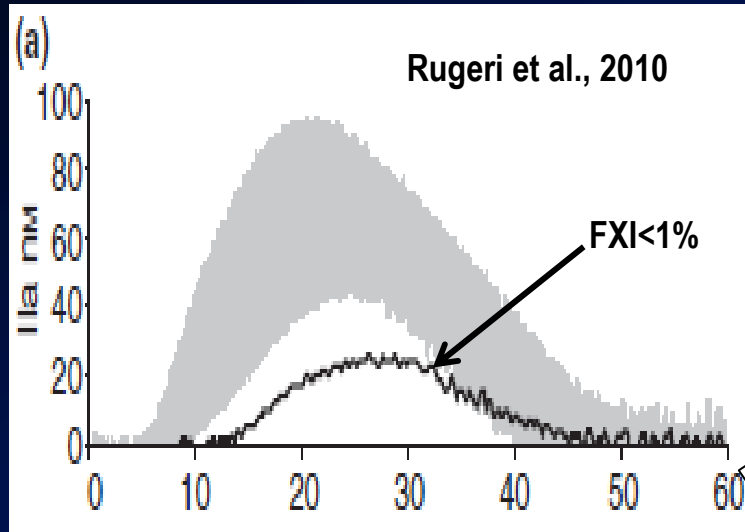
Гемофилия А (В) – дефицит факторов VIII (IX)



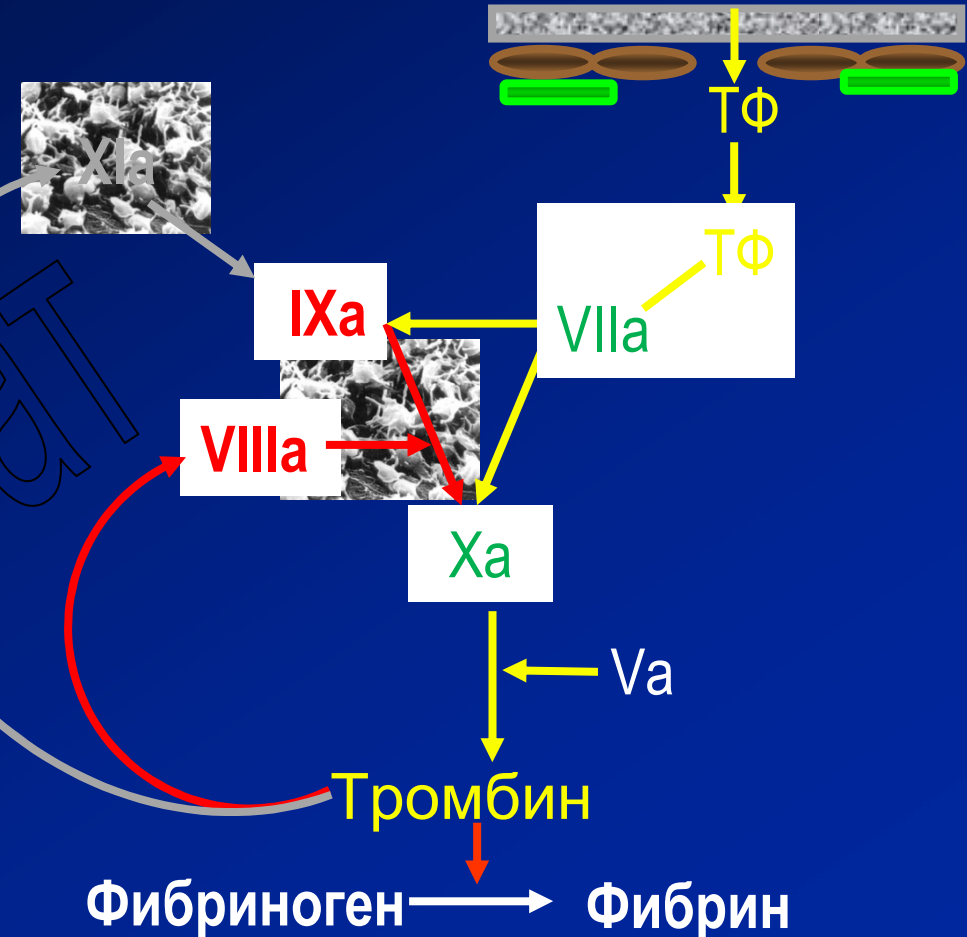
Нарушены фазы усиления образования тромбина.
Кровоточивость зависит от остаточной активности факторов:
< 1% - тяжелая, 1 - 8% - умеренная,
> 8% - мягкая формы.



Гемофилия С – дефицит фактора XI

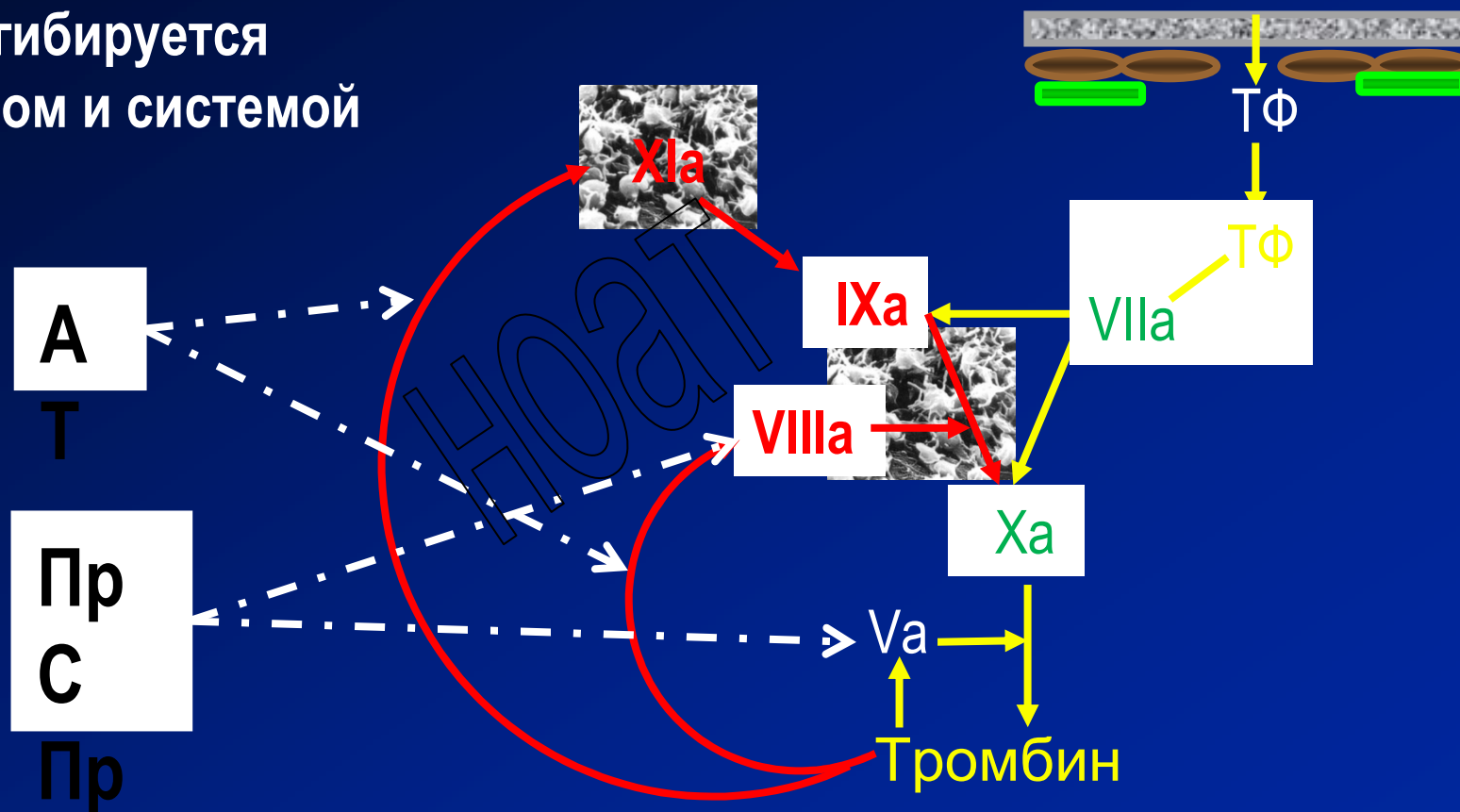


Нарушена только одна фаза
усиления образования тромбина:
- спонтанные кровотечения – редко,
преимущественно при повреждении
тканей с активным фибринолизом
- снижены риски ИИ, ВТЭ, но не ИМ ?



Ингибиторы образования тромбина - II

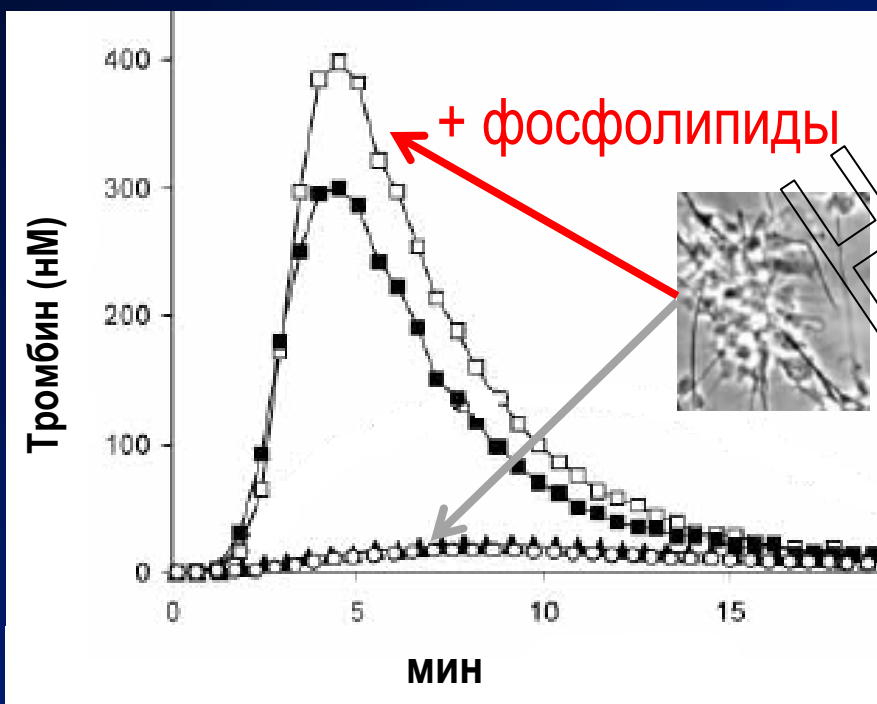
«Усиление» образования тромбина ингибируется антитромбином и системой протеина С



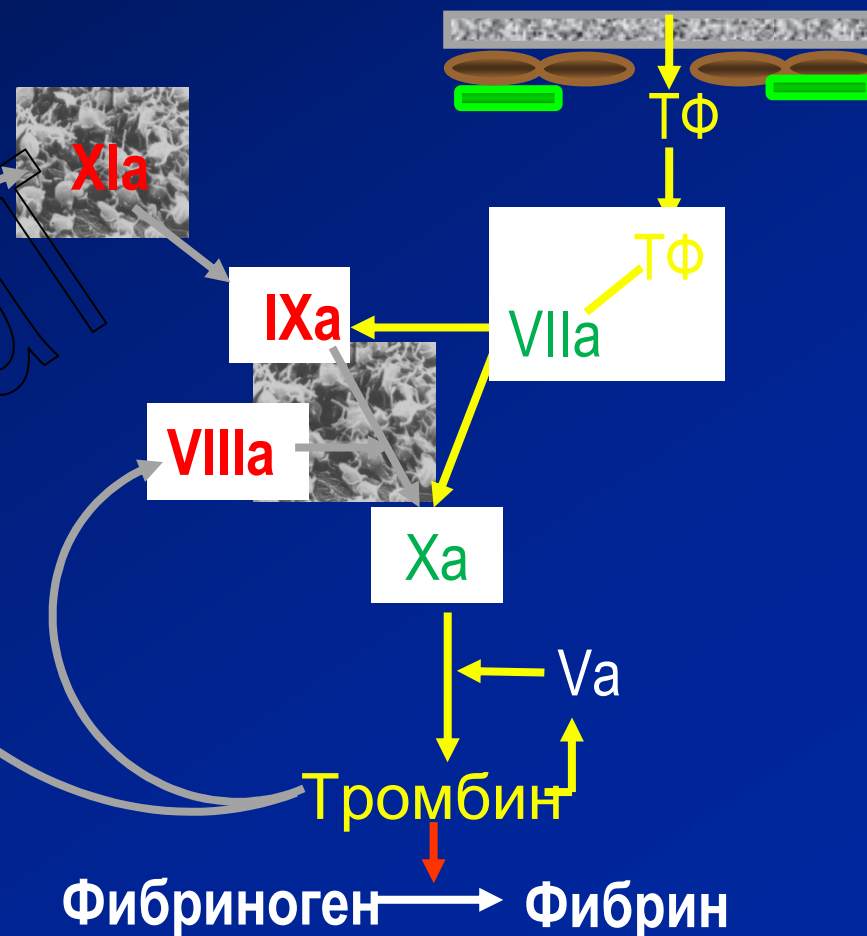
Дефицит факторов VIII (IX) – ↑ риск кровотечений
Дефицит ингибиторов – ↑ риск тромбозов

Основное количество тромбина образуется на поверхности активированных тромбоцитов

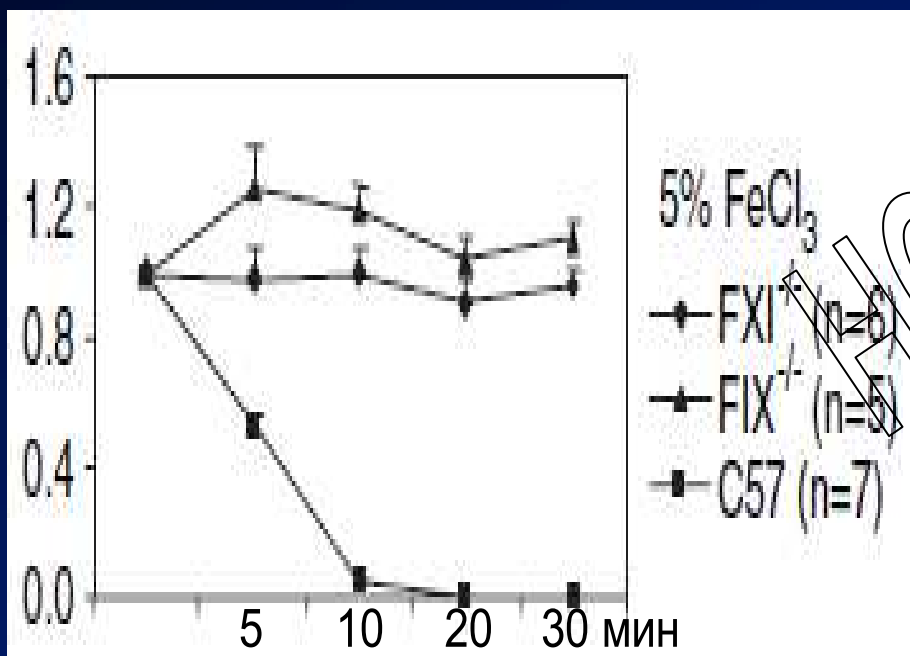
Синдром Скотта: тромбоциты при активации не экспонируют прокоагулянтные фосфолипиды



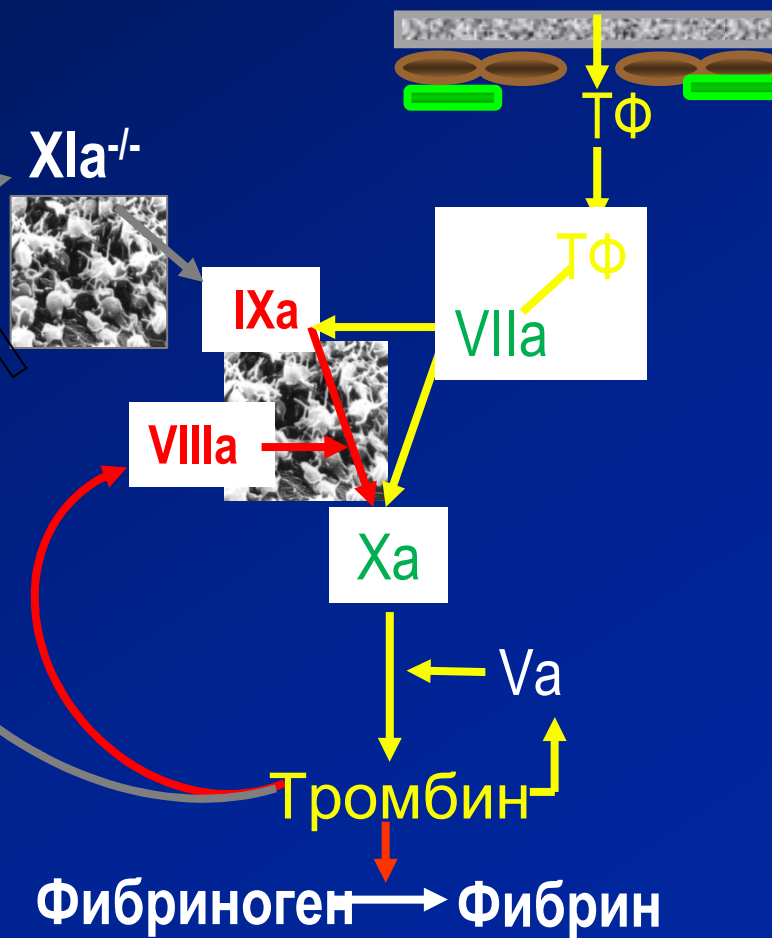
Wielders et al., Thromb Haemost, 2009;101:76-82



Тромбоциты усиливают образование тромбина, а стабильность тромбоцитарных агрегатов *in vivo* зависит от образования тромбина



Wang et al., JTH, 2005



Агрегация тромбоцитов

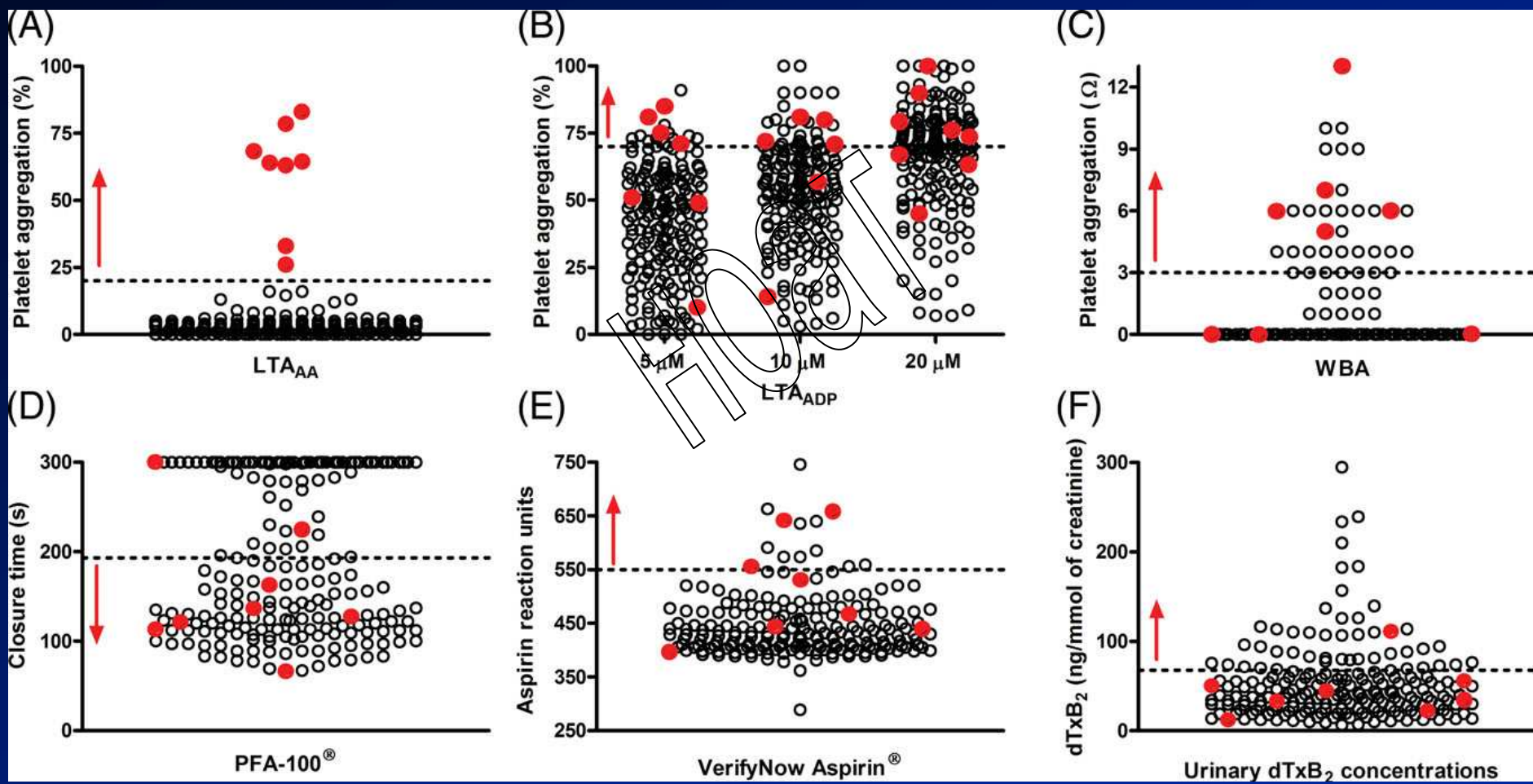
- применяется для выявления тромбоцитопатии (синдром Bernard-Soulier, тромбастения Glanzmann)
- определения фактора фон Виллебранда по индуцированной ристомичином агрегации фиксированных тромбоцитов
- исследовательский метод

Ограничения теста

- ✓ разнообразие методик и приборов;
- ✓ отсутствие системы контроля качества;
- ✓ не отражает образование тромбина.

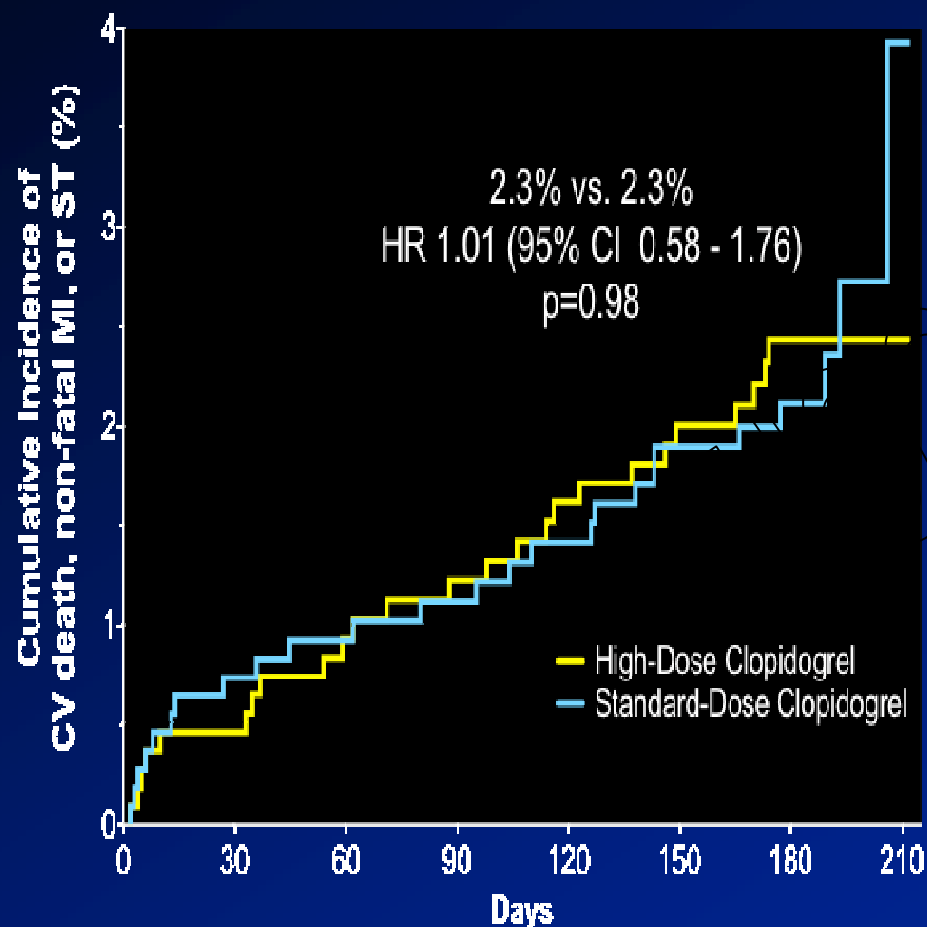
Резистентность к аспирину: сравнение 6-и методов оценки функции тромбоцитов

201 б-ной стаб. ИБС, получавших аспирин ≥ 80 мг/сутки, ≥ 1 месяца



M. Lordkipanidzé et al. Eur Heart J, 2007,28, 1702-8

GRAVITAS: Первичные конечные точки: ССС, ИМ, тромбоз стентов



No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180	210
High Dose Clopidogrel	1199	1056	1029	1017	1007	998	747	54
Standard Dose Clopidogrel	1102	1357	1026	1030	1015	1005	773	53

RECLOSE 2 ACS: 1798 больных
- у «резистентных» частота (%) осложнений в ~2 раза выше, чем у «чувствительных»: 14,6/8,7 (p=0.003);

- увеличение дозы антиагрегантов в ~2.5 снижает частоту выявления «TRIGGER-PCI» у больных и дозировки прекращено

ARCTIC и TRILOGY
- продолжаются



Всероссийское научное общество кардиологов
Национальное общество по атеротромбозу

ISSN 1728-8800



Антитромботическая терапия
у больных со стабильными
проявлениями атеротромбоза

Российские рекомендации

*Разработаны Комитетом экспертов
Всероссийского научного общества кардиологов
и Национального общества по атеротромбозу*

*«Кардиоваскулярная терапия и профилактика», 2009; 8(6)
Приложение 6*

Москва 2009

«... в настоящее время нет достаточных данных, ... что исследование функции тромбоцитов во время приема антитромбоцитарных препаратов может повысить эффективность лечения».

Исследования GRAVITAS (2010 г.) и RECLOSE 2 ACS (2011 г.) не выявили преимущество повышения дозы антиагрегантов у больных «с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов».

noat.ru

Лабораторные методы контроля антикоагулянтной терапии

- Клоттинговые тесты: МНО, АЧТВ, АВС
 - определяют влияние антикоагулянтов на начальную скорость образования тромбина
- Анти-Ха (IIa) активность
 - определяют концентрацию антикоагулянтов
- Маркеры активации: ФпА, Ф1+2, ТАТ, Д-димер
 - определяют активацию свертывания *in vivo*
- Агрегация тромбоцитов

Что определяется в тестах, основанных на измерении времени образования сгустка?

Тромбин, образуемый внутри сгустка, обеспечивает его стабилизацию и участвует в регенерации тканей.

В клоттинговых тестах – ПТ, АЧТВ, ... определяется начальная скорость образования тромбина. Она снижается при дефиците факторов, но дефицит антикоагулянтов на этот показатель не влияет.

Фибрин



Тромбоз

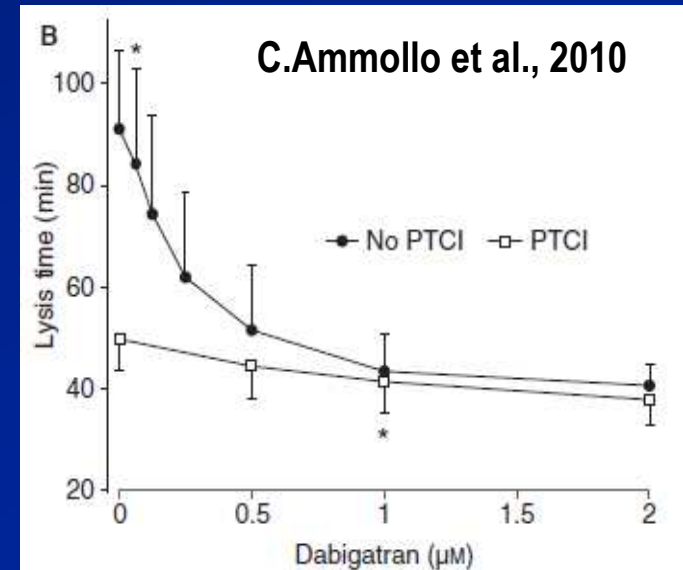
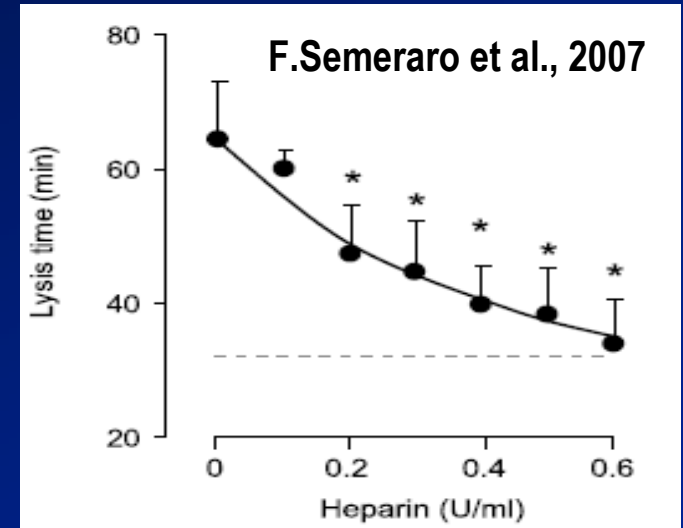
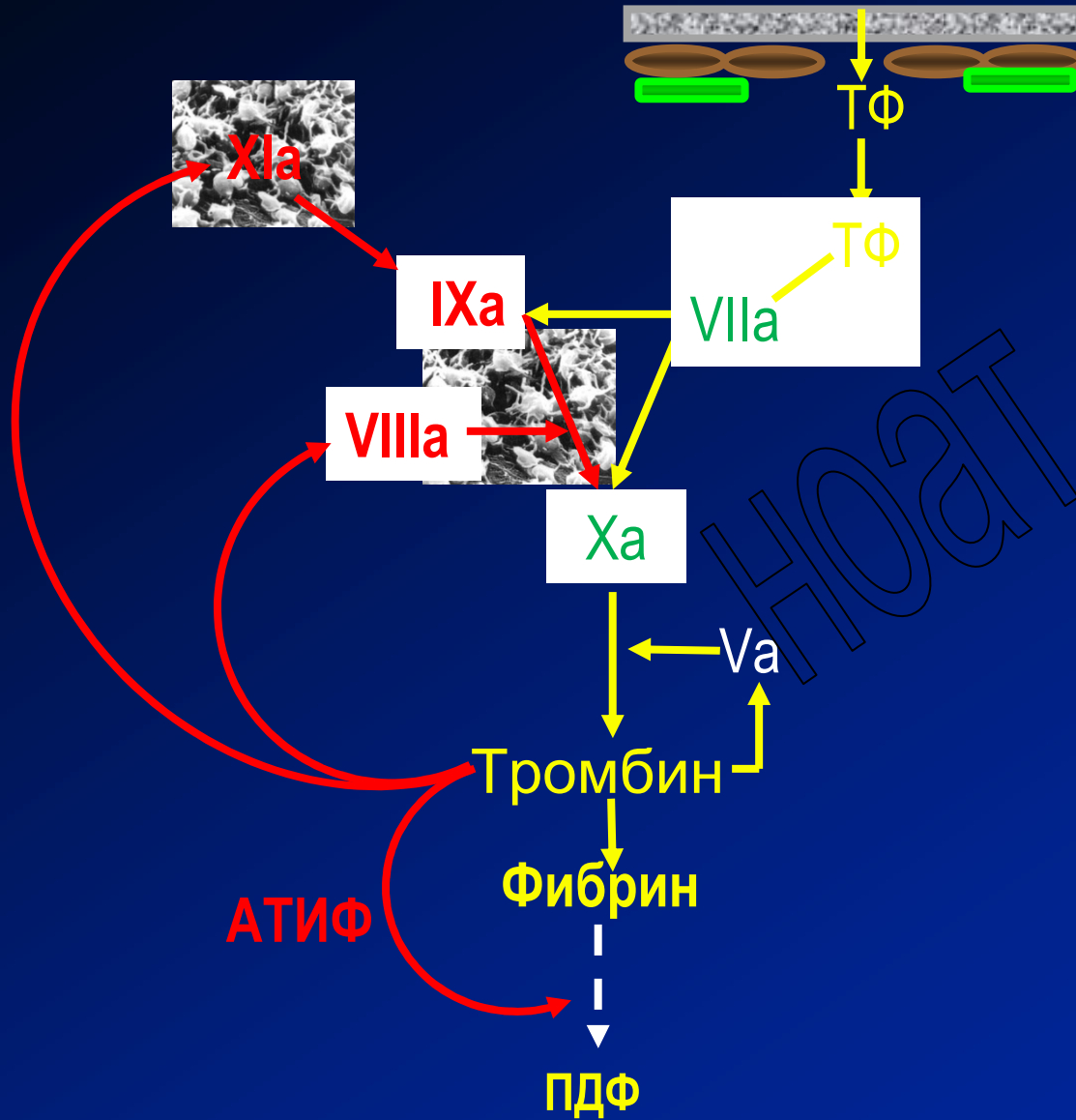


Гемостаз



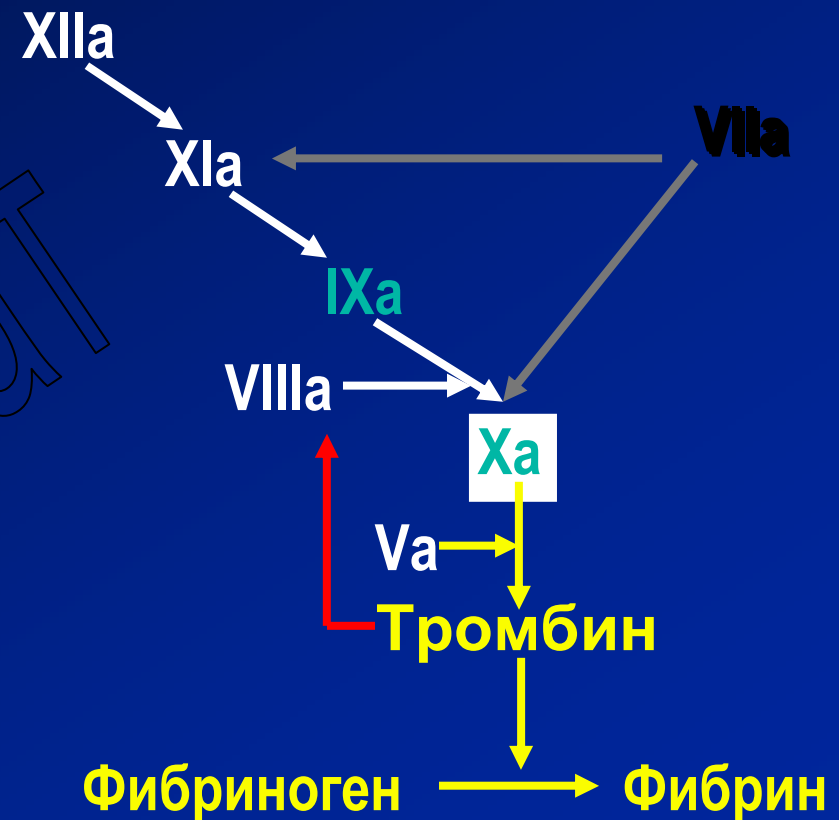
Геморрагия

Тромбин — ингибитор фибринолиза



Тест АЧТВ используется для:

- ✓ выявления дефицита факторов «внутреннего» пути
- ✓ выявления волчаночных антикоагулянтов (реактив со сниженным содержанием ФЛ)
- ✓ контроля терапии НФГ



Контроль антикоагулянтной активности гепаринов

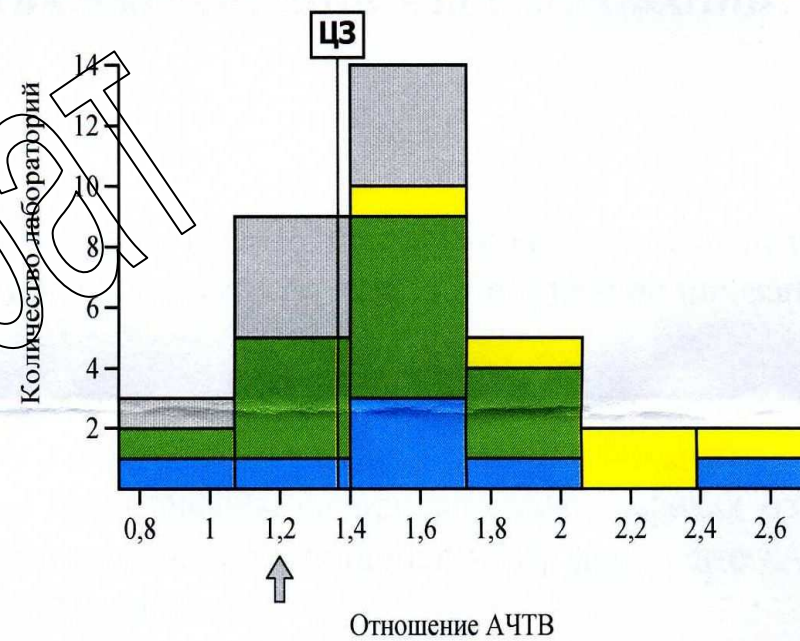
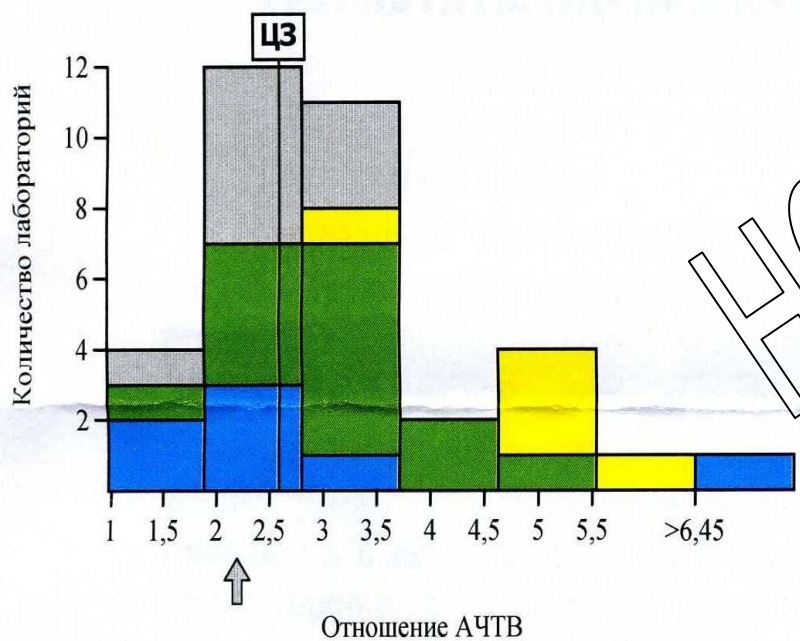
	Нефракционированный гепарин (НФГ)	Низкомолекулярные гепарины (НМГ)
Метод	АЧТВ удлинение в 1.5-2.5 раза, или 50-75 сек; «...лабораториям самостоятельно калибровать реактив, определив диапазон АЧТВ для плазм, содержащих НФГ в концентрации, соответствующей 0.3-0.7 анти Ха МЕ/мл активности...»	Анти-Ха активность 1. Двукратное введение ■ Эноксапарин/надропарина 0,6-1,0 ед./мл 2. Однократное введение ■ Эноксапарин - > 1 ед./мл ■ Надропарин - > 1,3 ед./мл ■ Дальтепарин - > 1,05 ед./мл Измерять анти Ха через 4 часа после п/к инъекции
Кому	<ul style="list-style-type: none">■ Контроль обязателен при лечении ОКС■ Контроль крайне желателен при лечении ТГВ/ТЭЛА (В/В, П/К)■ Лечение ТГВ/ТЭЛА фиксированными дозами НФГ менее эффективно	Рутинно не рекомендуется, необходим: <ul style="list-style-type: none">■ у беременных при лечебных дозах■ у младенцев■ у больных весом >150 кг■ если клиренс креатинина ≤ 30 мл/мин (лучше использовать НФГ)

ФСВОК: контроль терапии НФГ (цикл 2-10)

Пул GA08: гепарин 0,6 Ед/мл (0,74 антиХа) –

Пул GB09: гепарин 0,25 Ед/мл (0,4 антиХа) –

ОТНОШЕНИЕ АЧТВ



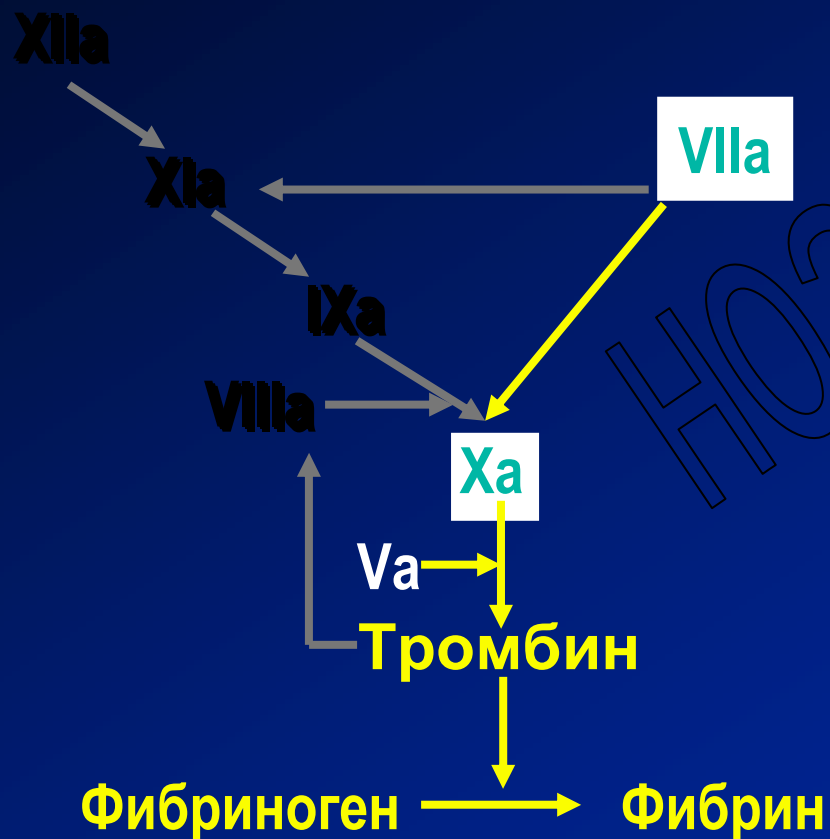
Реагенты: ■ Ренам ■ Технология-Стандарт ■ Siemens ■ другие

Цвет стрелки на гистограмме соответствует Вашему реагенту

Факторы, влияющие на чувствительность АЧТВ к гепарину

- «Резистентность к гепарину» – для достижения терапевтического уровня АЧТВ требуются необычно высокие дозы НФГ:
 - ✓ снижение антитромбина
 - ✓ активация тромбоцитов – ↑ фактора 4
 - ✓ повышение фибриногена, или ФVIII
- «Гиперчувствительность к гепарину» – терапевтический уровень АЧТВ достигается при низких дозах НФГ:
 - ✓ снижение фибриногена, ФVIII, АФС, или прием АВК
 - ✓ повышение продуктов деградации Фг
- Для контроля терапии гепаринами рекомендуется использовать антикоагулянт, препятствующий активации тромбоцитов (СТАД, Diatube H)

Протромбиновый тест используется для:

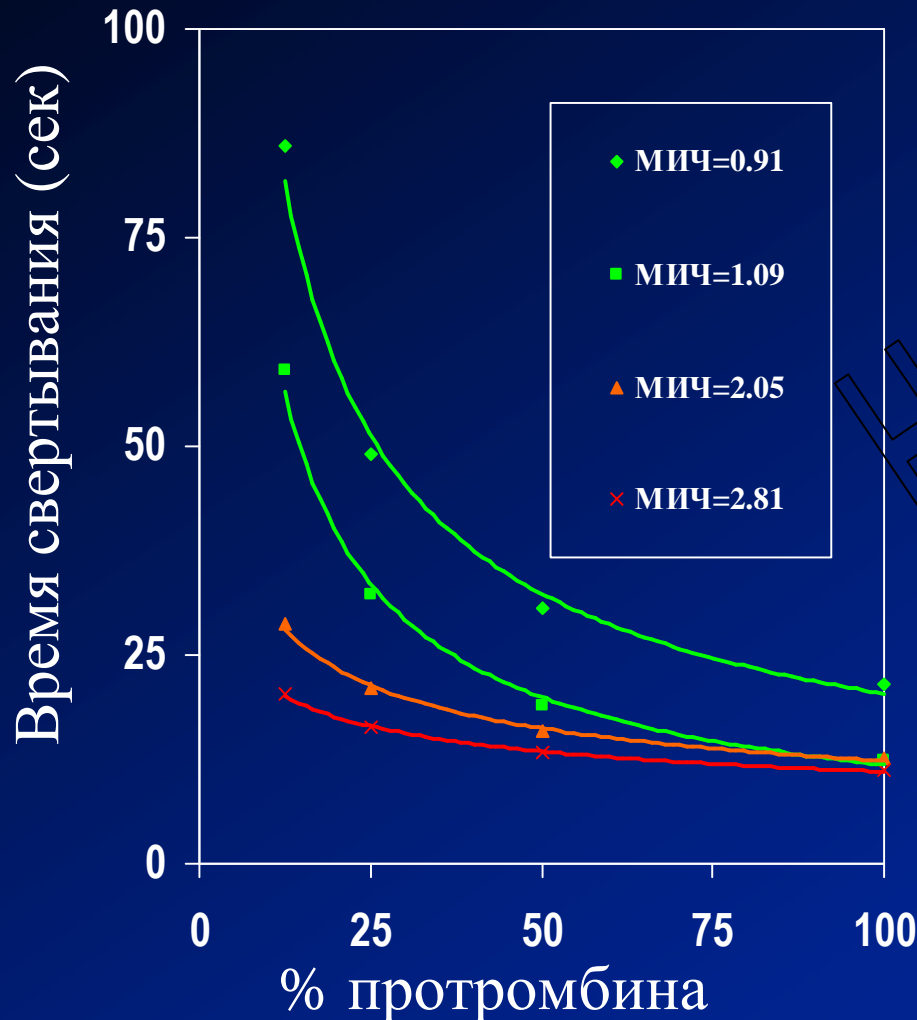


✓ выявления дефицита факторов «внешнего пути»

✓ контроля терапии АВК

✓ НФГ в концентрации до 1МЕ/мл на тест не влияет

Методы стандартизации ПТ-теста



Метод A.Quick (1935 г.)

Калибровка по разведениям пула плазм доноров, содержание факторов в котором принимается за 100%.

- ✓ моделирует дефицит факторов
- ✓ используется для мониторинга коагулопатии потребления.

Система МНО (1983 г.)

Наличие линейной зависимости между Lg ПТ-времени, определенными с разными тромбопластинами, у больных находящихся в стабильной фазе терапии АВК.

- ✓ разрабатывалась специально для обеспечения контроля терапии АВК.

Факторы, влияющие на надежность системы МНО

Определение МИЧ (калибровка тромбопластинов) производится с использованием плазм больных, находящихся в стабильной фазе антикоагуляции (МНО от 1.5 до 4.5) не менее 2-х месяцев.

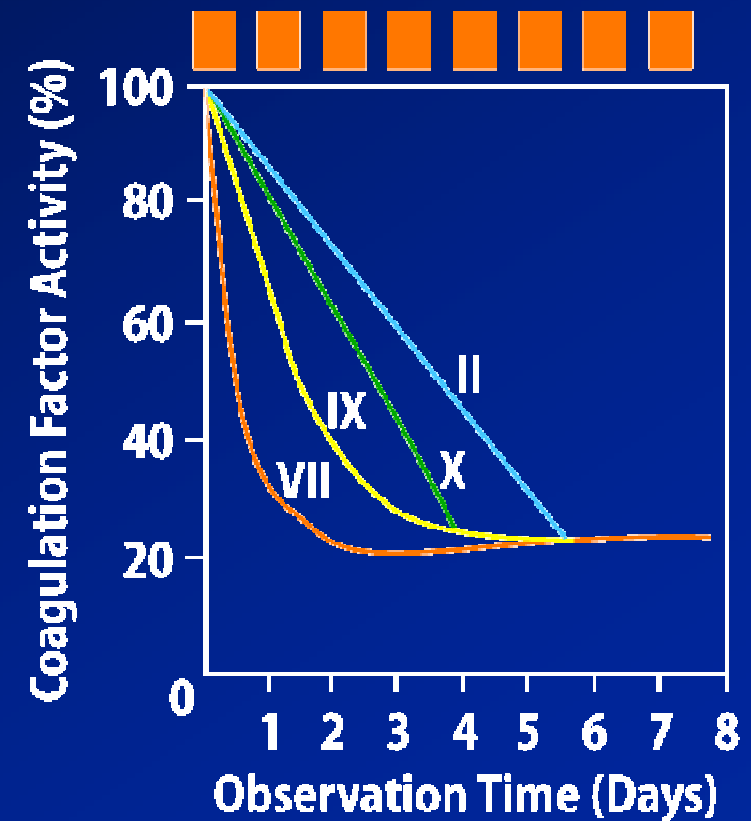
Значения МНО, определенные с разными тромбопластинами, могут заметно различаться:

- ✓ в период подбора дозы АВК;
- ✓ при величине МНО > 4.5 .

Основная сложность подбора дозы АВК - медленное развитие антитромботического эффекта

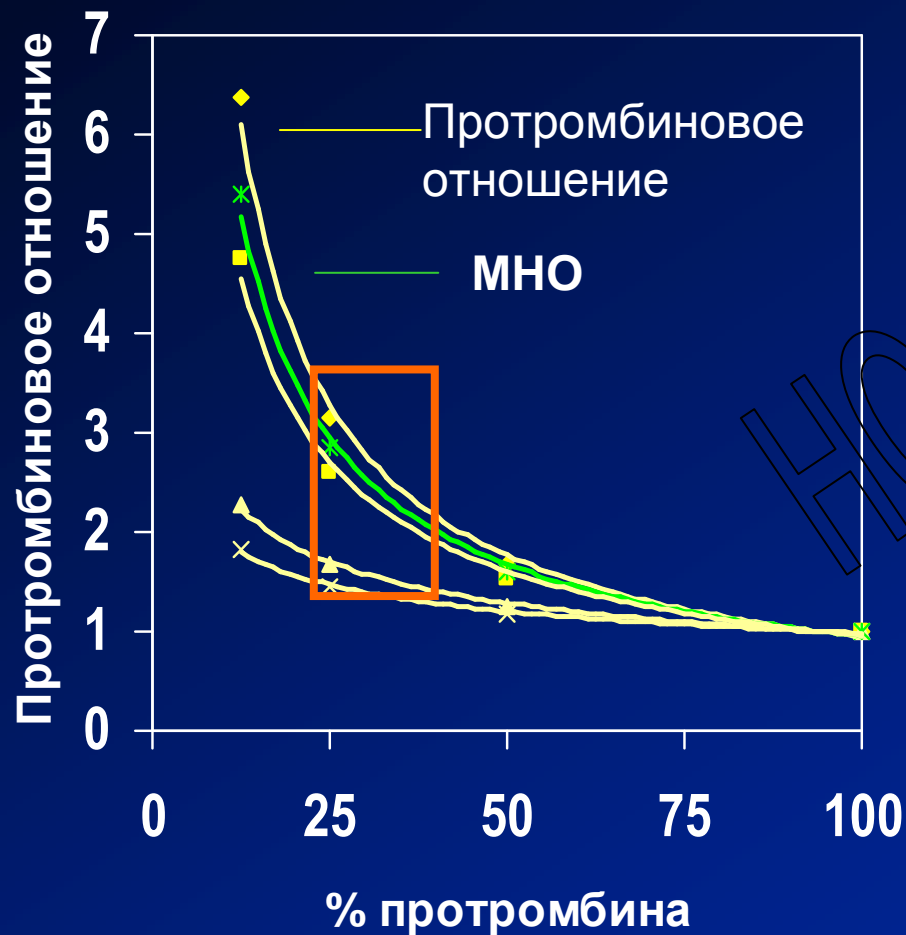
МНО необходимо определять:

1. Ежедневно, начиная со 2-3 дня приема АВК до стабилизации показателя – близкие значения 2-х смежных определений в терапевтической области.
2. 2 – 3 раза в неделю в течение первых 2 недель.
3. Не менее 1 раза в месяц, если не меняется доза АВК, или сопутствующая терапия.



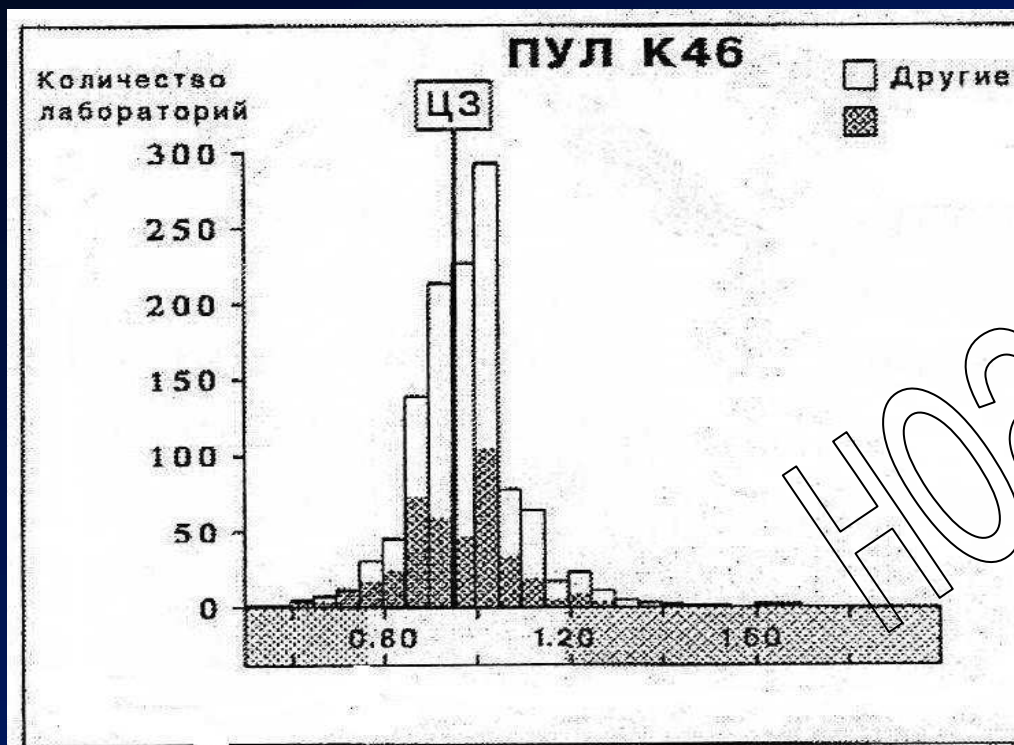
От изменения дозы до стабилизации МНО: ≥ 1 недели !

Почему необходим контроль качества ПТ в патологической (терапевтической) области?

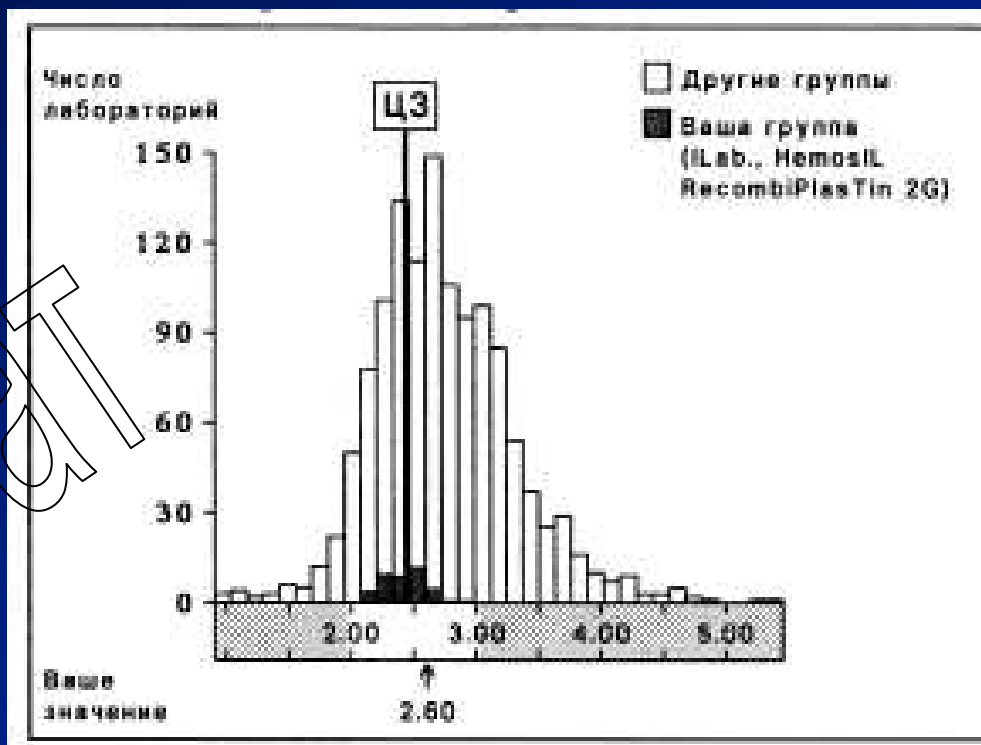


В области нормы все графики сходятся, что маскирует отклонения, обусловленные ошибкой в определении времени свертывания нормальной плазмы и/или МИЧ. Контроль в патологической области является более информативным.

ФСВОК: Коагулология, циклы 1-10 и 3-11 (МНО)



Нормальная плазма: ЦЗ=0.95
Допуст. знач.: 0.76 – 1.19



Патоплазма: ЦЗ=2,5 МНО
Результаты более половины лабораторий выходят за пределы ЦЗ±15%: 2,12 – 2,87

Факторы, влияющие на точность вычисления МНО

$$\text{МНО} = \left(\frac{\text{протромбиновое время больного}}{\text{протромбиновое время нормальной плазмы}} \right) \text{МИЧ}$$

Рекомендация Комитета по стандартизации ISTH:

Протромбиновое время нормальной плазмы – среднее геометрическое время плазм ≥ 20 -ти доноров

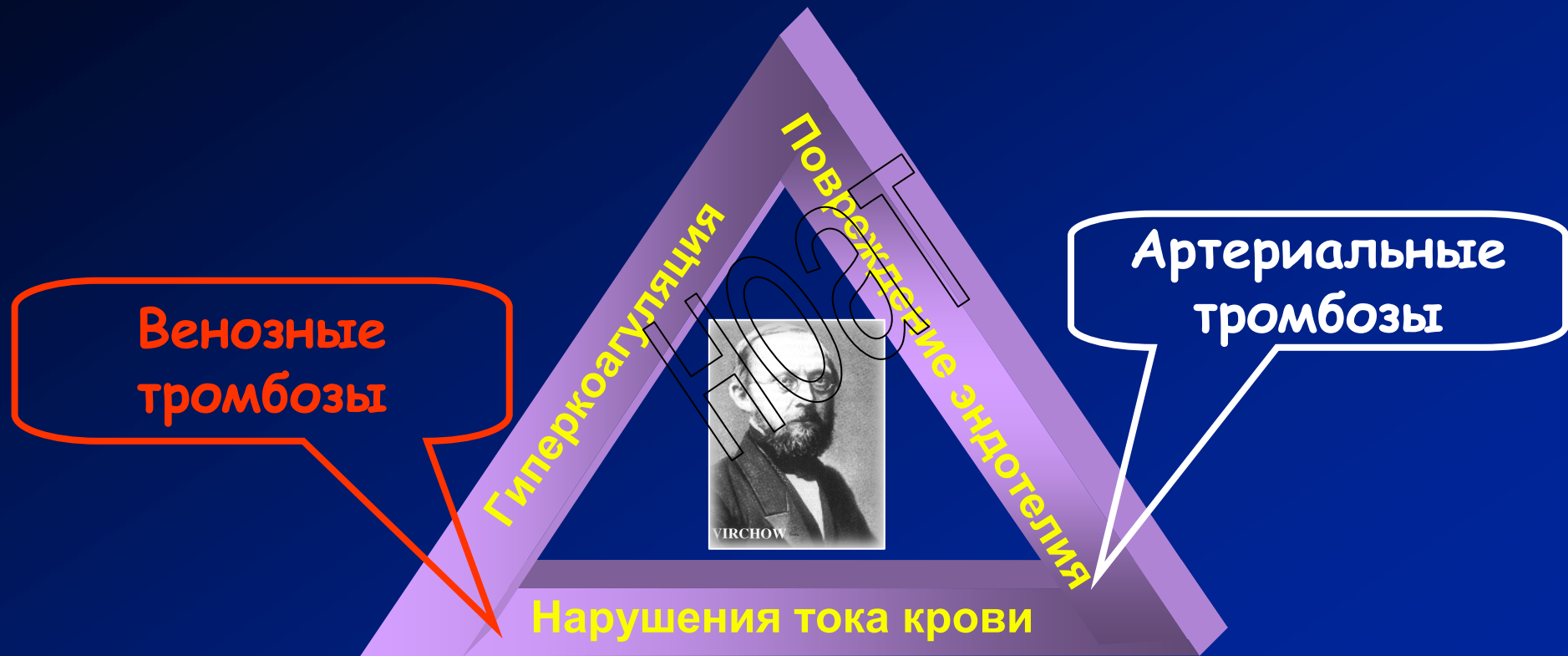
Как часто поступают:

- ✓ Вычисляют из калибровки по Квику
- ✓ ПВ свежзамороженного пула плазм доноров

$$\text{«Рекомендации» ПВНП} = \frac{\text{ПВ контрольной плазмы}}{\text{ПО контрольной плазмы}}$$

Т.е. – корректировка МНО по %-ПИ !!!

Компоненты триады Вирхова в патогенезе артериальных и венозных тромбозов



Клиническое значение тромбофилий

2479 родственников больных с ВТЭ+ тромбофилия

Тромбофилия	Частота (%)		ОР 1-й ВТЭ vs популяции	Частота ВТЭ (%/год)	Частота повторных ВТЭ (%)
	Популяция	Б-ные ВТЭ			
↓ Антитромбин ↓ Протеин С ↓ Протеин S	<0.5%	<5%	15 – 19	1.77	2 г. – 19%
Высокий риск				1.52	5 л. – 40%
				1.9	10 л. – 55%
ФV-Лейден ПТ G20210A ↑ ФVIII	1 – 15%	5 – 25%	3 – 5	0.49	2 г. – 7%
Средний риск				0.34	5 л. – 11%
				0.49	10 л. – 25%

Высокий риск

Первичная профилактика – сомнительна т.к. частота ВТЭ сравнима с риском Б.геморрагий на терапии АВК (до 2%)

Увеличение стандартных сроков лечения ВТ – скорее да, но не доказано

Средний риск

Первичная профилактика – не нужна т.к. частота Б.геморрагий на терапии АВК превышает частоту ВТЭ
Увеличение стандартных сроков лечения ВТ – скорее да, но не доказано

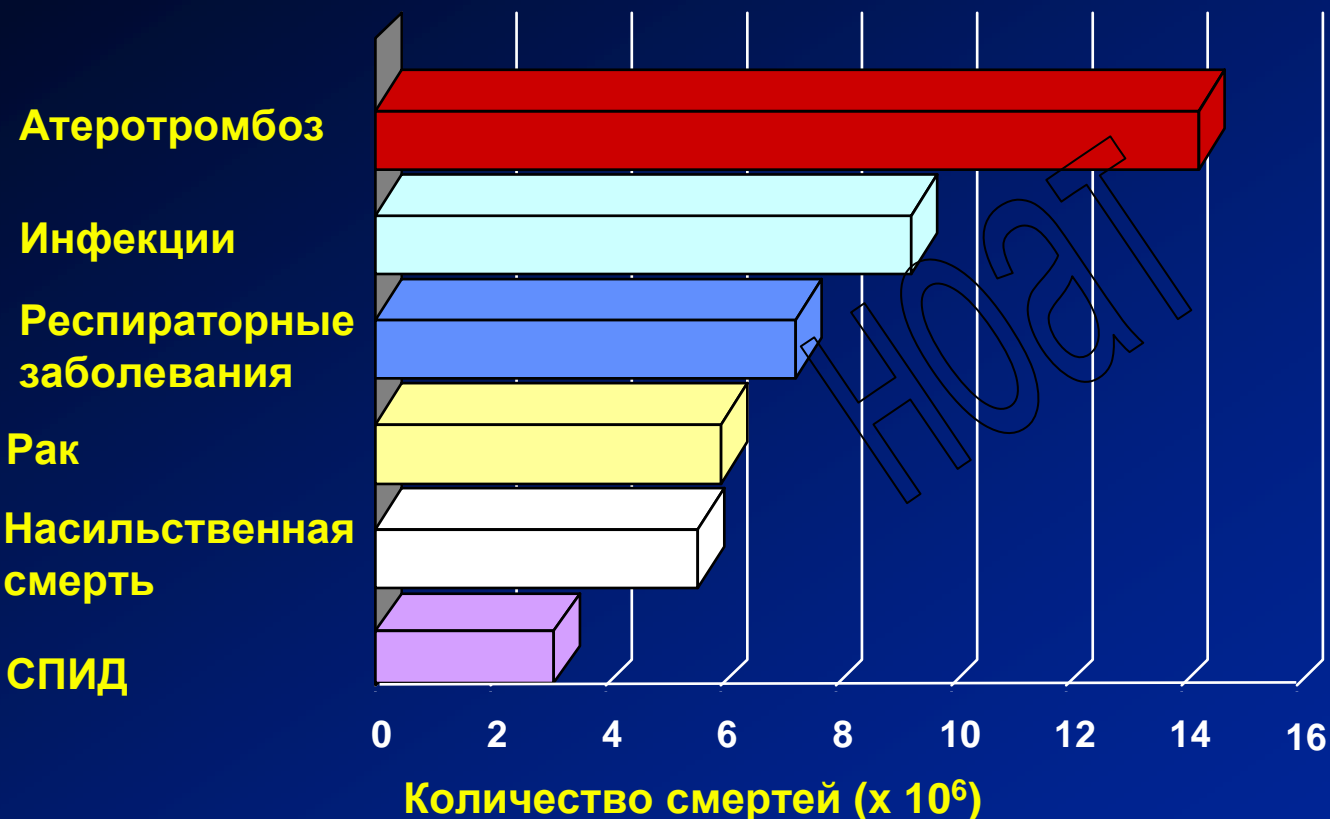
(Lijfering et al., Blood, 2009, 113, 5314-5322)

В каких случаях целесообразен скрининг на тромбофилию ?

- спонтанного ВТЭ, или в возрасте до 50 лет
- ВТЭ у беременных, или женщин на гормональной терапии
- при повторных тромбозах
- нетипичных местах локализации
- членов семьи носителей тромбофилии
- повторных выкидышей, или гибели плода после 20-й недели
- тяжелой преэклампсии
- при принятии решения о длительности антикоагулянтной терапии после ТГВ/ТЭЛА, особенно при отсутствии провоцирующего фактора

Атеротромбоз - ведущая причина смертности в мире

Murray et al. Lancet 1997;349:1269-1276



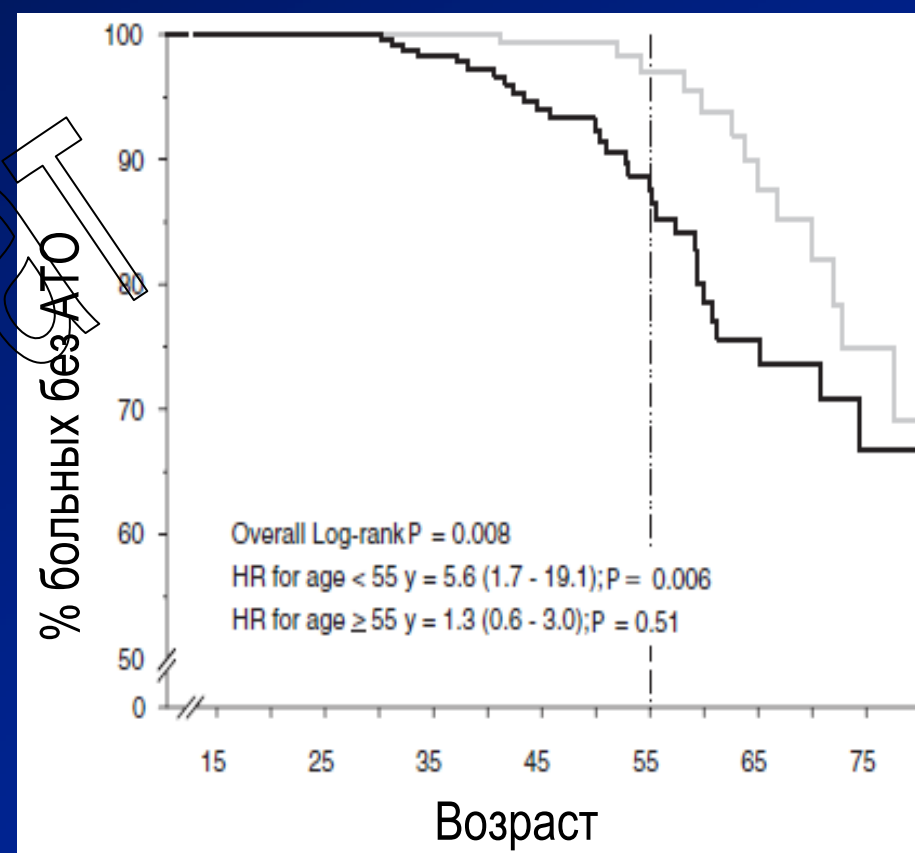
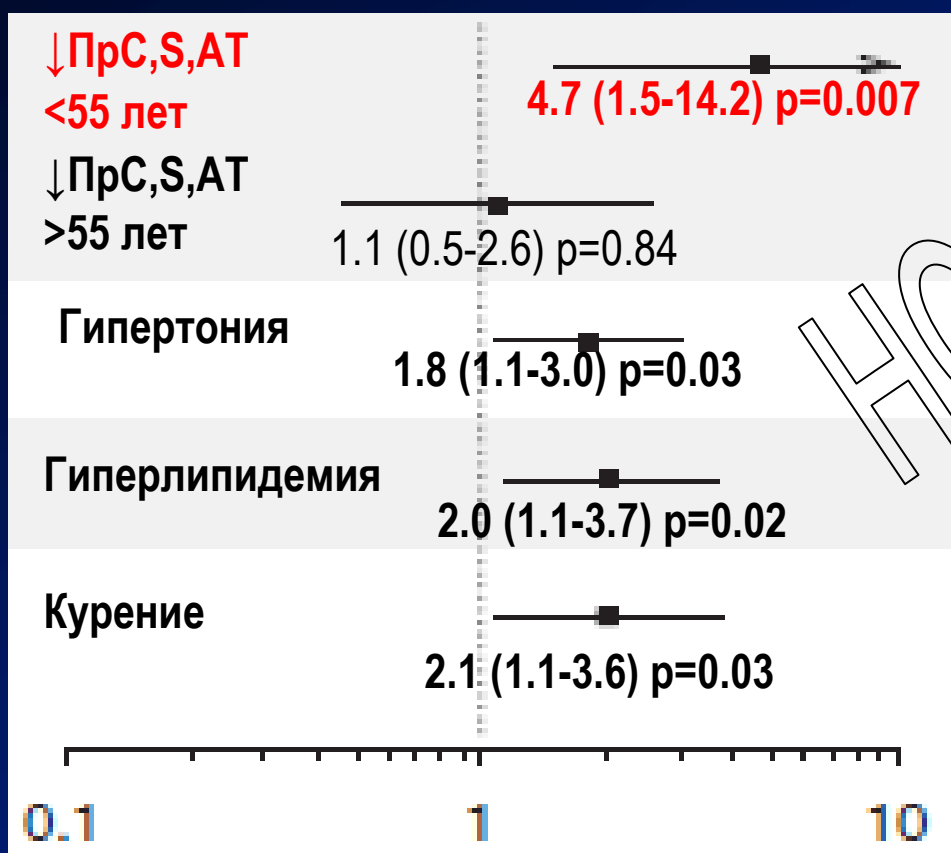
FVII 10967A, GPIIb/IIIa -5C, GPIa 807T, GPIIb/IIIa 1565T - H3

Ye Z et al, Lancet 2006;
Мета-анализ: 66155/91307

Мутация	ОР (95%)
ФV R506Q	1.17 (1.08-1.28)
ПТ G20210A	1.31 (1.12-1.52)
ИАП-1 5G/4G	1.06 (1.02-1.10)
Becker RC Am Heart J. 2003;146:948-57	
МТГФР ТТ	1.20 (1.02-1.41)

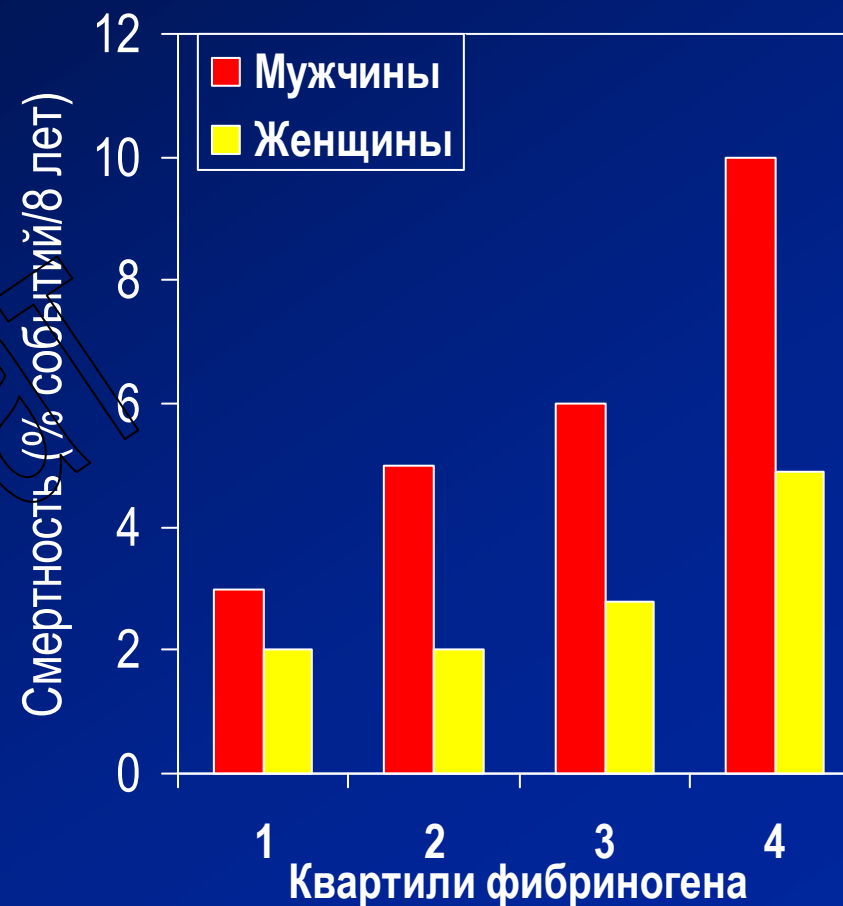
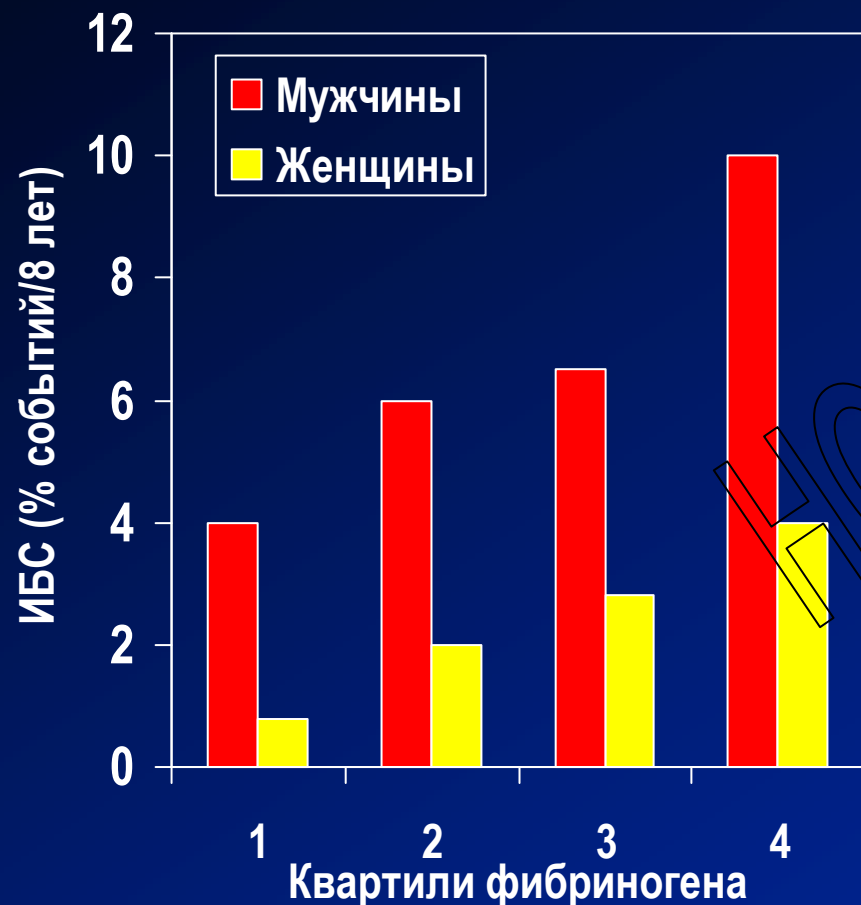
Дефицит ингибиторов системы свертывания крови и риск атеротромботических осложнений в молодом возрасте

552 родственника из 88 семей, 308 – ↓ПрС, ПрS или Антитромбин



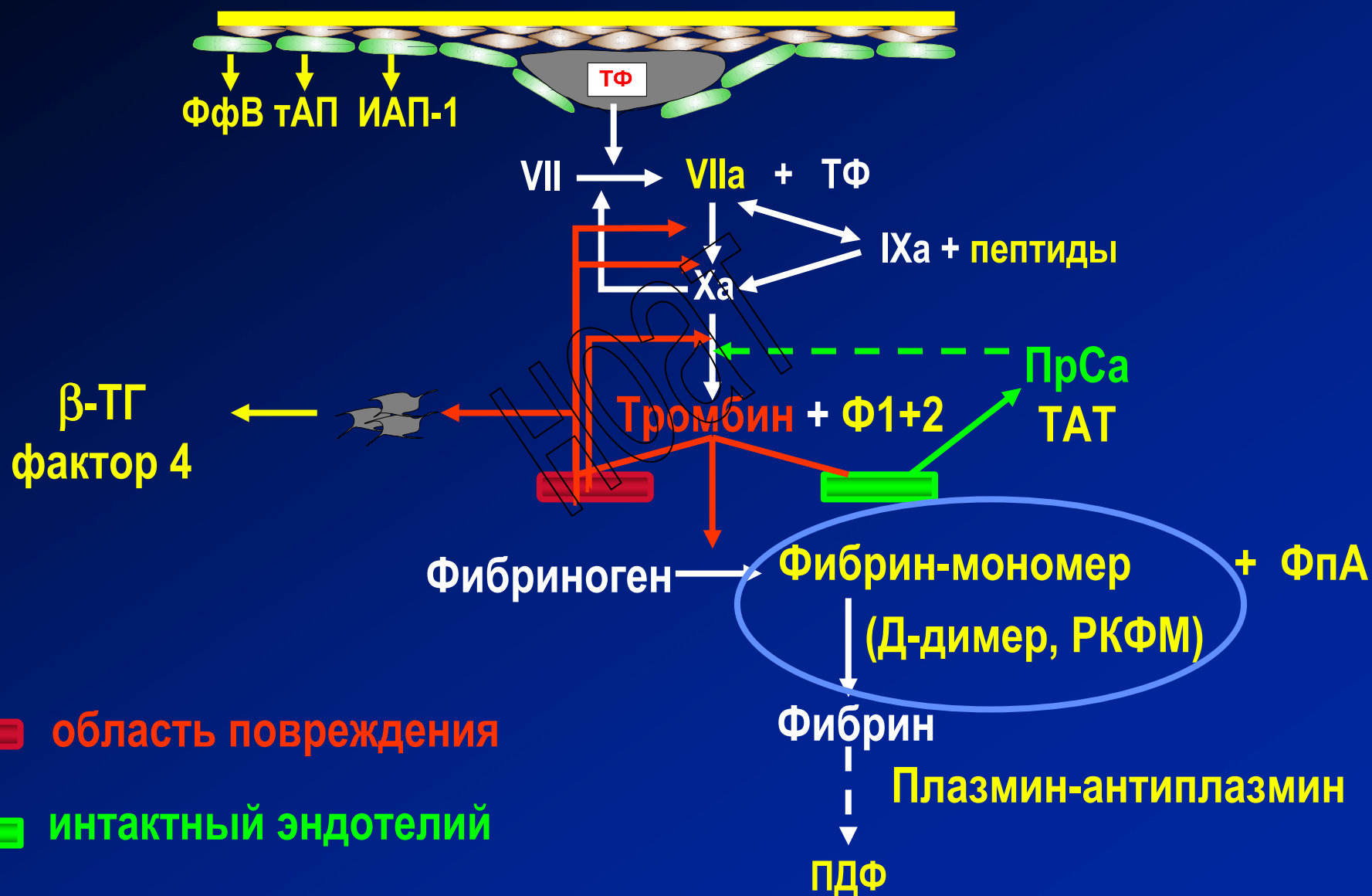
Mahmoudi et al Circulation 2008; 118:1659-67

Фибриноген – фактор риска ССЗ



Scottish Heart Health Study: 5113 м, 133 ж, 8 лет наблюдения

Маркеры активации системы свертывания крови



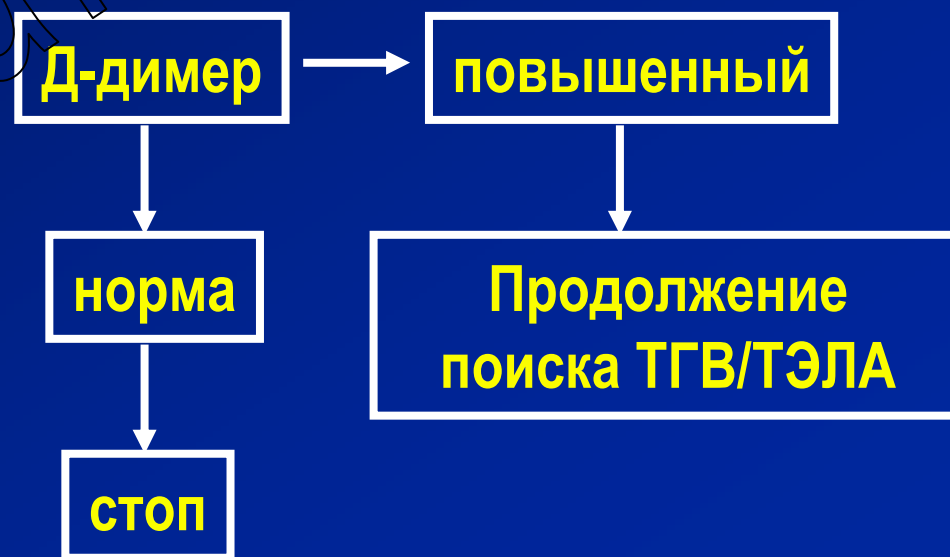
Д-димер в диагностике ТГВ/ТЭЛА

Д-димер – маркер ТГВ/ТЭЛА

- ✓ Чувствительность 90-100%
- ✓ Специфичность 40-50%



Определение Д-димера и оценка клинической вероятности – начальные этапы обследования при подозрении на ТГВ/ТЭЛА



Независимые предикторы повышения Д-димера у больных ССЗ без признаков ВТЭО

1000 госпитализированных в РКНПК :

Д-димер >0.5 мкг/мл у 276 из 867 больных без признаков ВТЭО

Предиктор	ОР	95% ДИ	р
Женский пол	1,6	1,2-2,2	0,004
Возраст \geq 68 лет	2,6	1,9-3,5	<0,001
Острый воспалительный процесс	2,3	1,0-5,1	0,039
Лёгочная гипертензия	1,6	1,1-2,2	0,016
Декомпенсация ХСН	5,9	2,9-12,1	<0,001

Воробьева и соавт. Ангиология и сосудистая хирургия 2010; 16: 34-42.

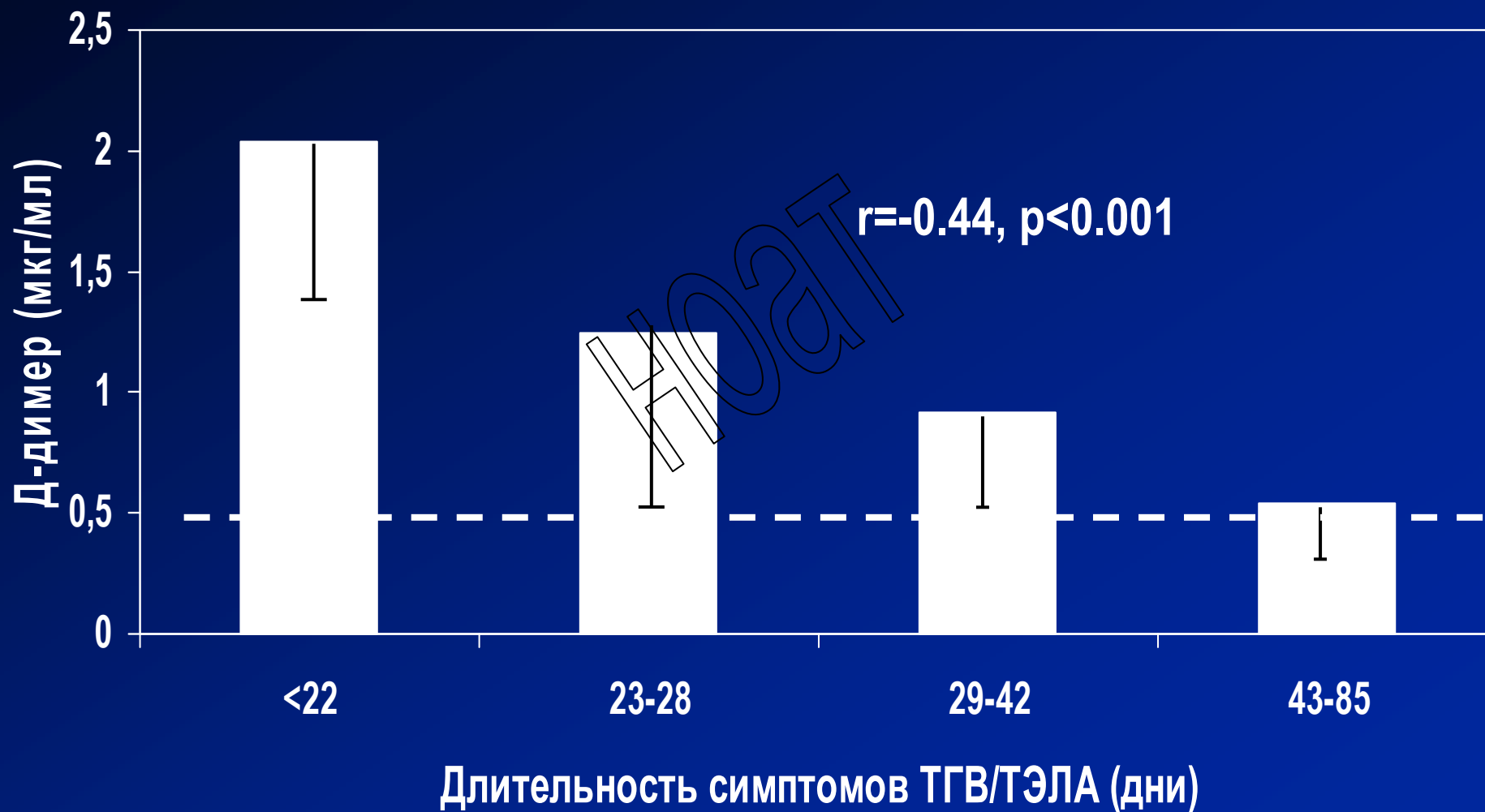
Эффективность определения Д-димера в диагностике ТЭЛА (M.Righini et al., JTH, 2008, 6, 1059-1071)

Больные	Количество определений для исключения 1 ТЭЛА
Амбулаторные	3.3
Высокая клиническая вероятность	9.1
Невысокая клиническая вероятность	2.2
Онкология (+)	9.1
Онкология (-)	3.1
ТГВ в анамнезе	6.3
1-й эпизод	3.1
Беременность <20 недель	6
Возраст >80 лет	20
Лежачие	30

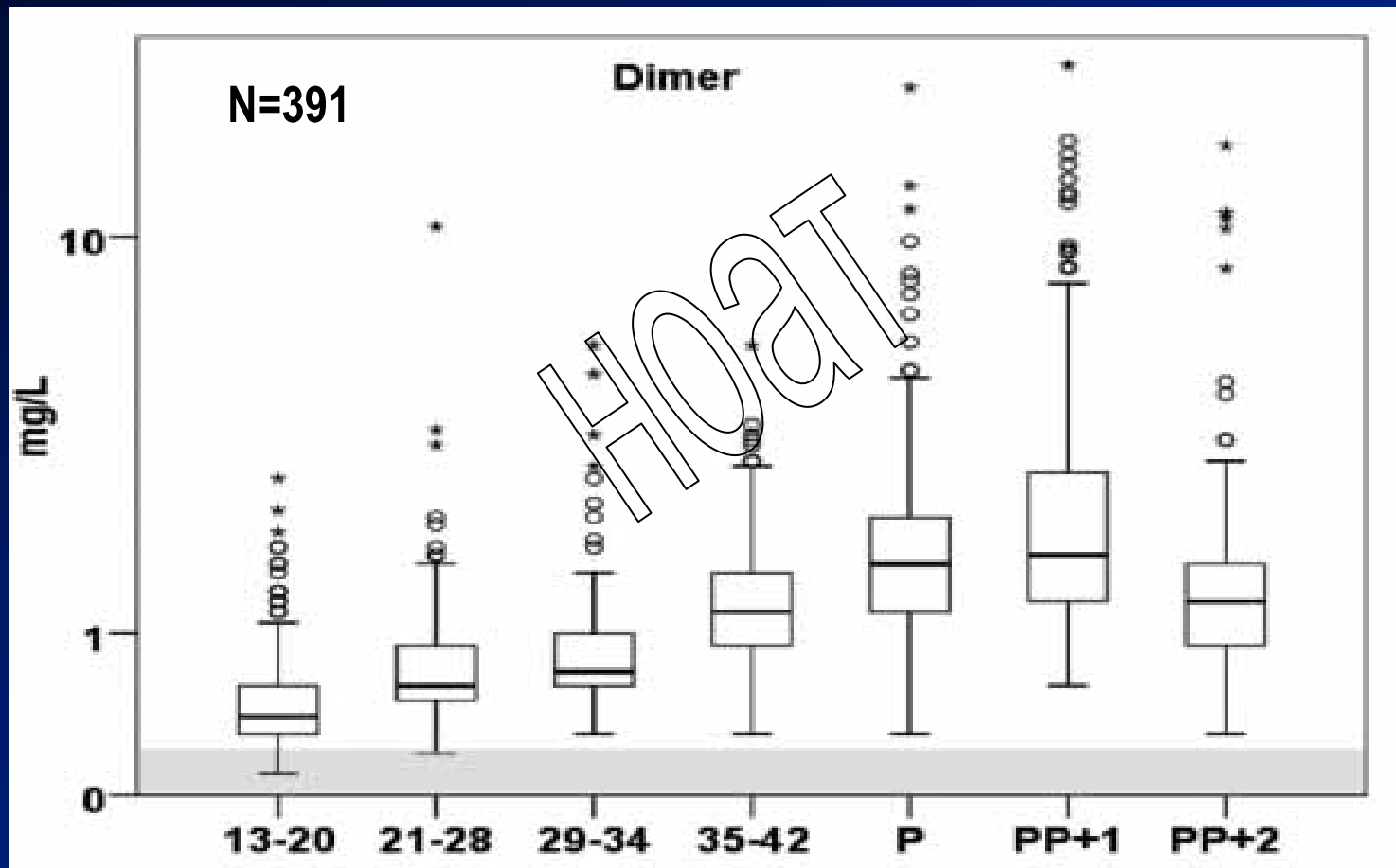
Риск развития ВТЭ за 3 месяца наблюдения при наличии подозрения, но нормальном Д-димере (без терапии антикоагулянтами)

Метод определения	Вероятность ВТЭ по шкале Wells	Кол-во развившихся ВТЭ / кол-во б-ных	ОР ВТЭ (95% ДИ)
Качественный	Низкая	3 / 712	0.42 (0.1-1.2)
Качественный или количественный	Низкая	5 / 534	0.94 (0.3-2.2)
Количественные	Низкая + средняя	2 / 958	0.21 (0.0-0.83)

Длительность симптомов ТГВ/ТЭЛА и уровень Д-димера (Воробьева Н.М., Тер Арх., №8, 2010)



Динамика Д-димера при нормальном протекании беременности



Паракоагуляционные тесты (РКФМ)

- Этаноловый
 - Протаминсульфатный
 - ✓ **Образование геля**
- при смешивании
плазмы с реактивом**

о-фенантролиновый

Thromb. Res. , 1973

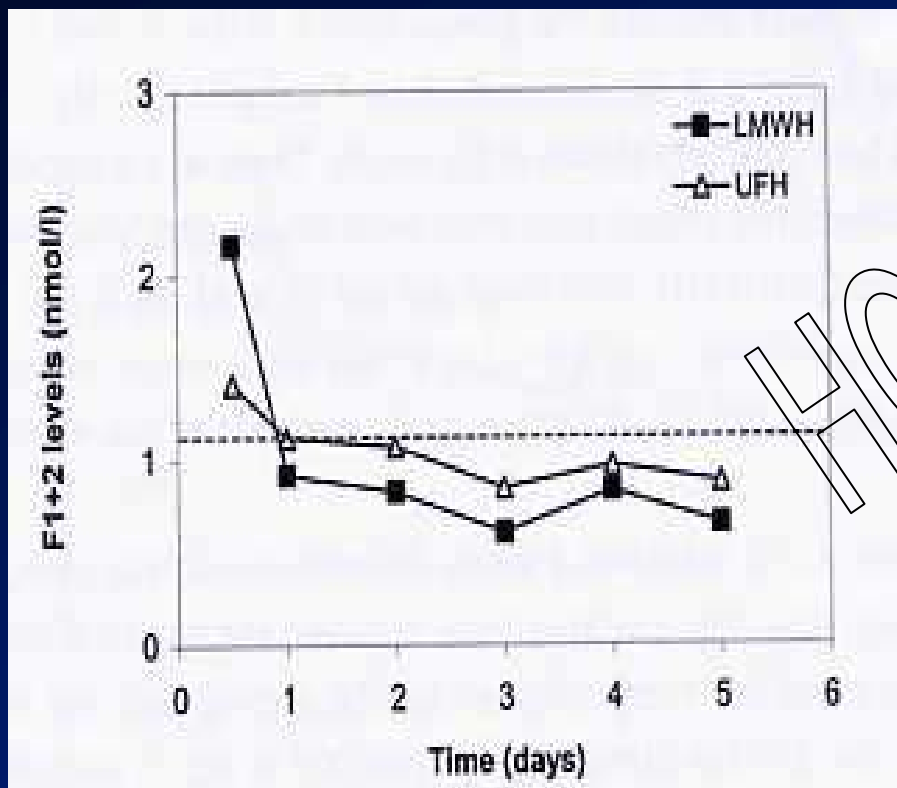
Ложноположительные при ↑Фг
Ложноотрицательные при ↓Фг

Время появления хлопьев (сек)	РКФМ (мкг/мл)
70-87	40
88-120	35
>120	30

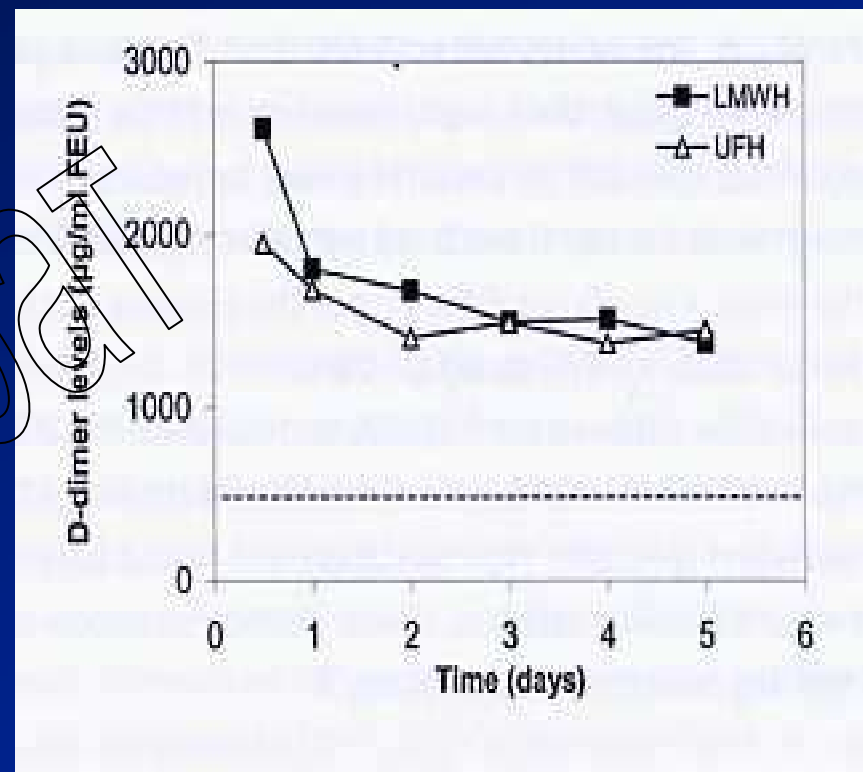
Может ли помочь определение Д-Димера:

1. Для оценки динамики венозного тромбоза?
2. Для выработки критериев прекращения или продления антикоагулянтной терапии у больных, перенесших тромбоз?

Динамика маркеров активации ССК у больных ТЭЛА в период терапии гепаринами (Schutgens et al., 2003)

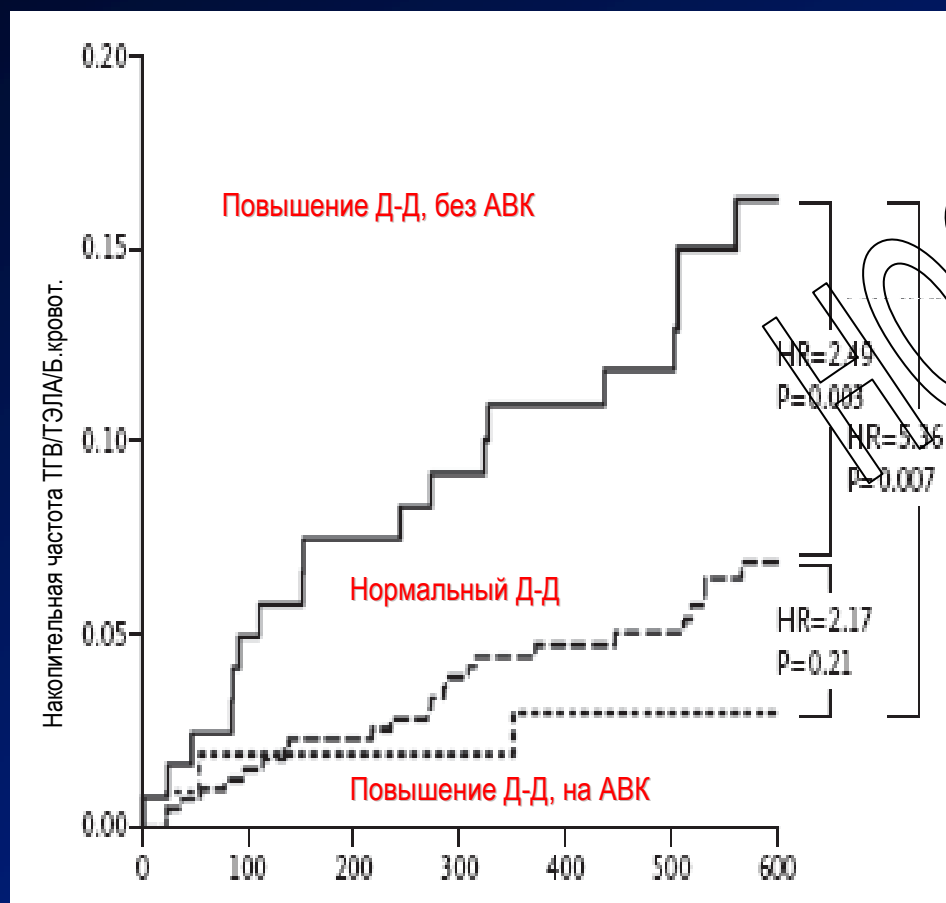


Фрагмент 1+2 активации протромбина



Д-Димер – снижается медленно

Д-димер и риск повторных ТГВ/ТЭЛА (PROLONG, G.Palareti et al., NEJM, 2006)



ТГВ/ТЭЛА (1-й эпизод)
+АВК в соответствии с рекомендациями

Через 1 мес. после отмены АВК

Д-Д ↑, n=223

Д-Д N, n=385

АВК (+)
n=103

АВК (-)
n=120

1.4 года наблюдения

ТГВ/ТЭЛА
3%

ТГВ/ТЭЛА
15%

ТГВ/ТЭЛА
6,4%

кратность

Д-димер и риск повторного ВТЭ (PROLONG II, V.Cosmi et al., XXII ISTH Congress, 2009)

335 больных, получавших АВК ≥ 6 месяцев,
после 1-го эпизода идеопатического ТГВ/ТЭЛА

Д-Д (качественный) раз в 2 месяца
после отмены АВК

Д-Д \leftrightarrow , n=162

Д-Д \uparrow , + АВК

1 г. наблюдения

6 эпизодов ВТЭ (3.7%)

noat.ru