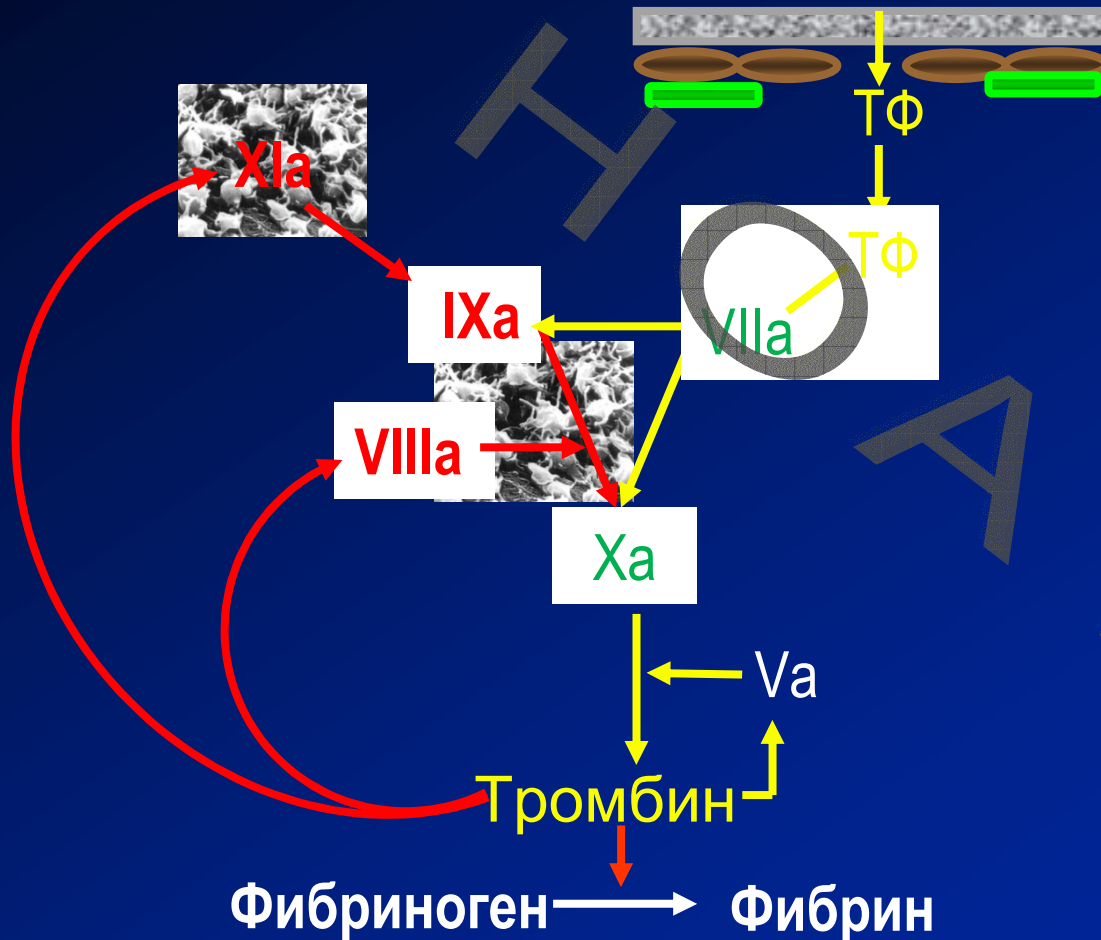


**Какие показатели коагулограммы
необходимы для диагностики тромбозов и
контроля за антитромботической терапией**

проф. Добровольский А.Б.

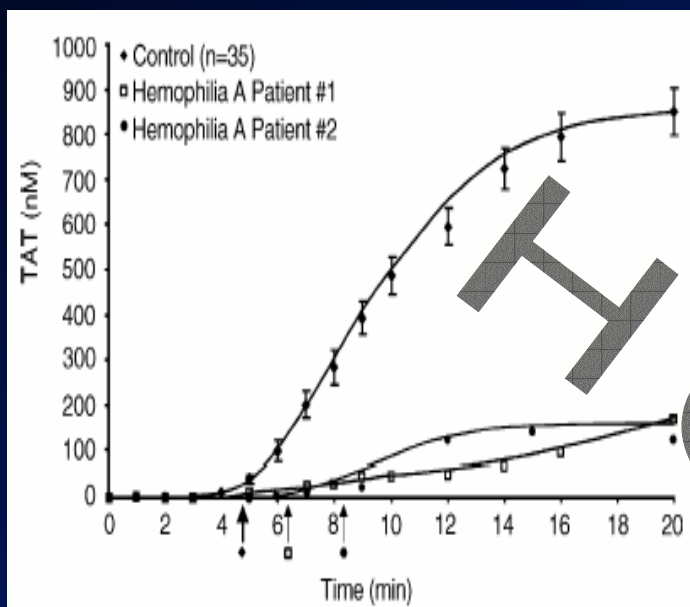
**ФГУ Российский кардиологический научно-
производственный комплекс Минздравсоцразвития России
г. Москва**

Основные реакции образования тромбина

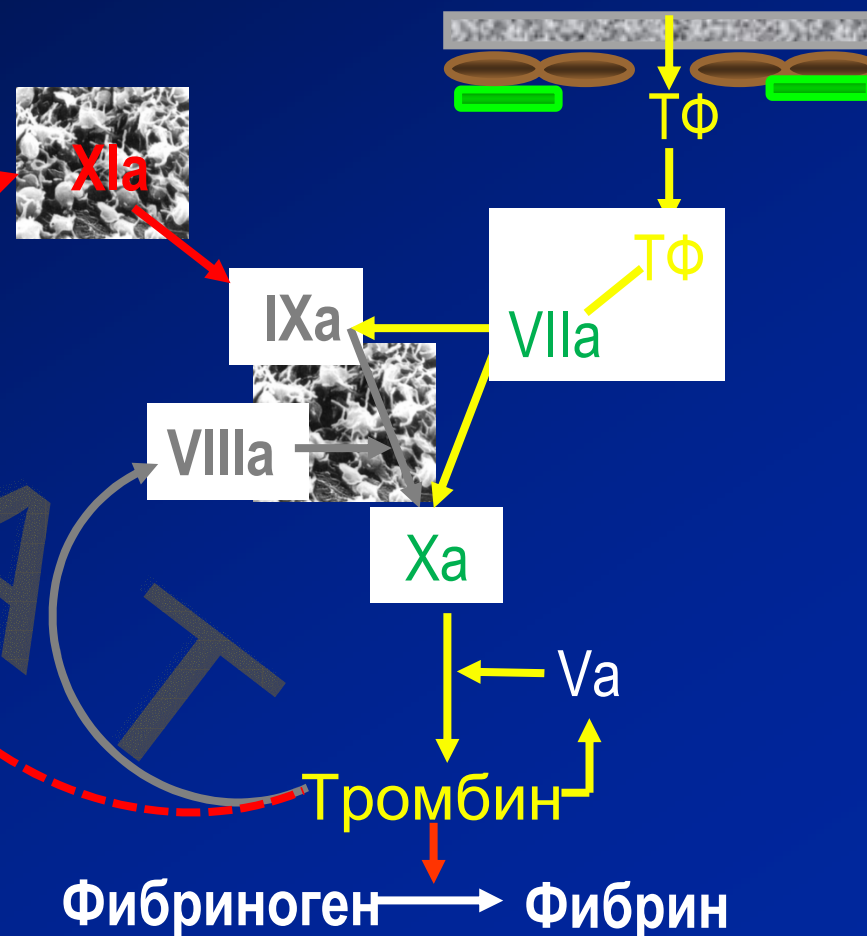


Тканевый фактор (ТФ) – основной активатор ССК
ТФ инициирует образование тромбина, который значительно усиливает свое образование активируя тромбоциты, FV и FVIII и еще больше - активируя FXI

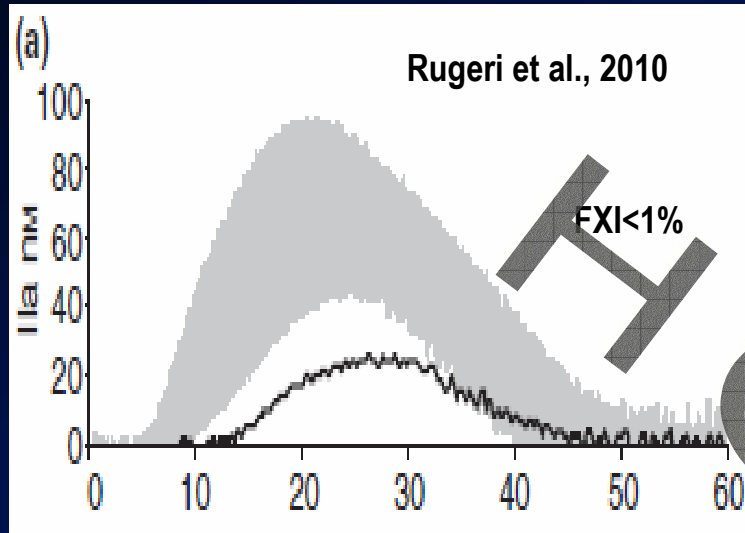
Гемофилия А (В) – дефицит факторов VIII (IX)



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

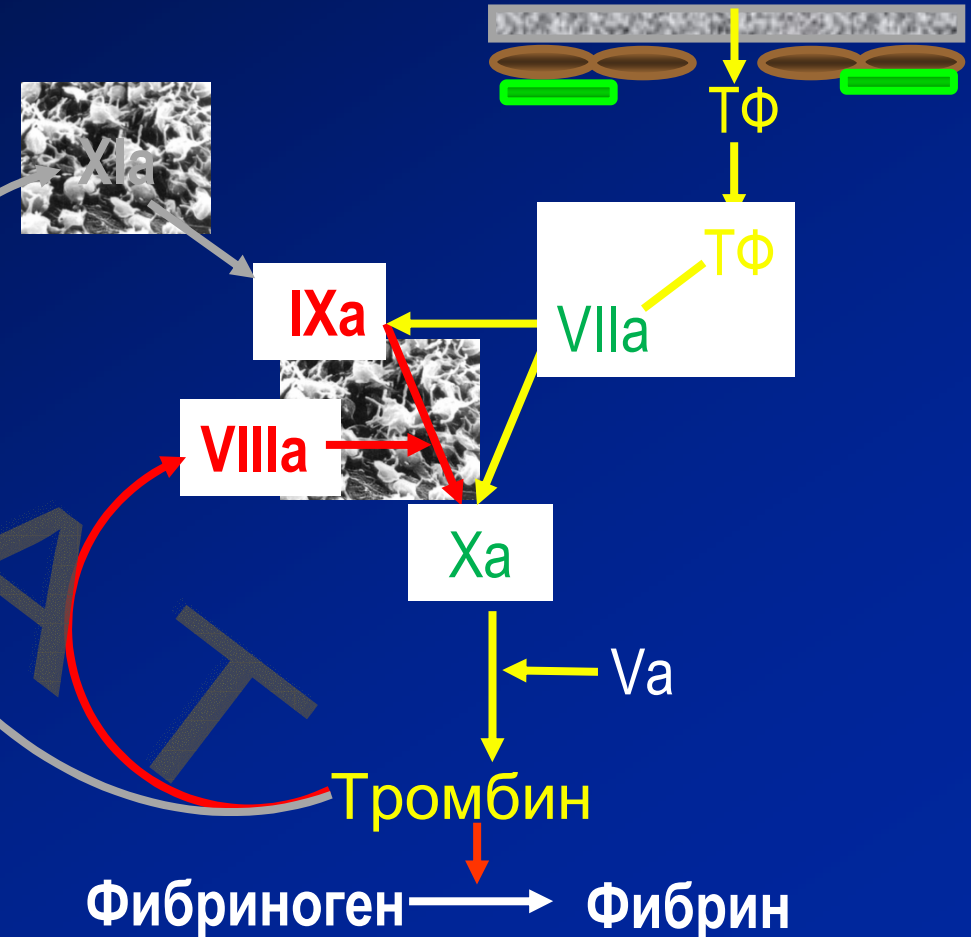


Гемофилия С – дефицит фактора XI

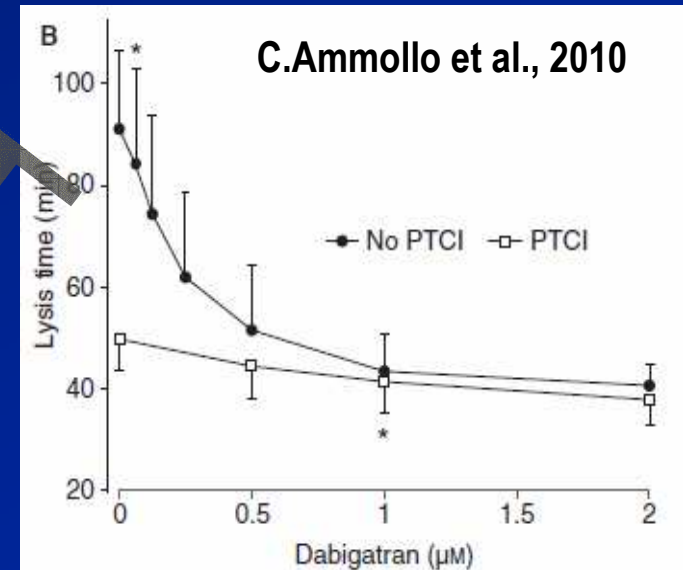
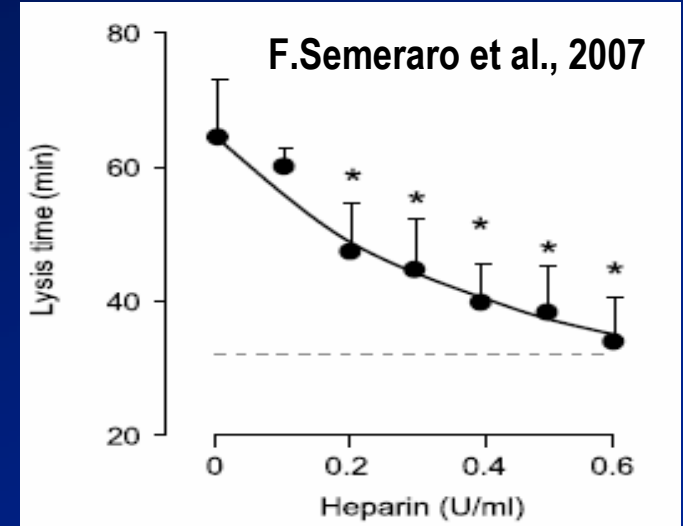
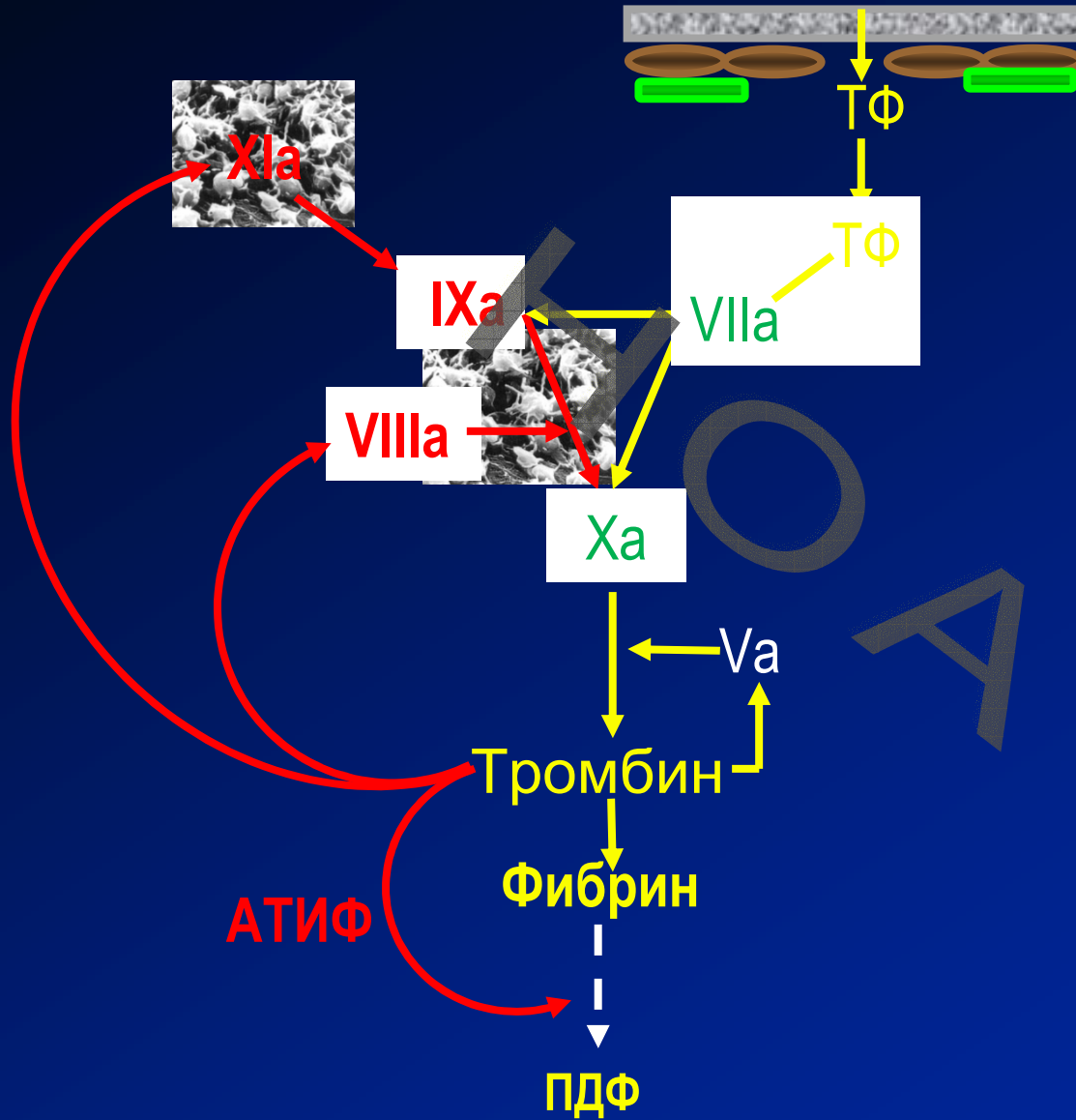


Нарушена только одна фаза усиления образования тромбина:

- спонтанные кровотечения – редко, преимущественно при повреждении тканей с активным фибринолизом
- снижены риски ИИ, ВТЭ, но не ИМ ?



Тромбин — ингибитор фибринолиза



СКРИНИНГОВЫЕ ТЕСТЫ

n Протромбиновый тест

n АЧТВ

n Фибриноген

n Д-димер

n Фактор фон Виллебранда

Устаревшие

(нестандартизованные) тесты

- Время свертывания
- Каолиновое и Кефалиновое время
- Тромбоэластография
- **Время лизиса эуглобулинов**
- **Время кровотечения**
- **Агрегация тромбоцитов**

n Тест должен иметь установленные:

✓ диагностическую значимость

✓ метод калибровки (стандартизации)

✓ систему контроля качества

Агрегация тромбоцитов

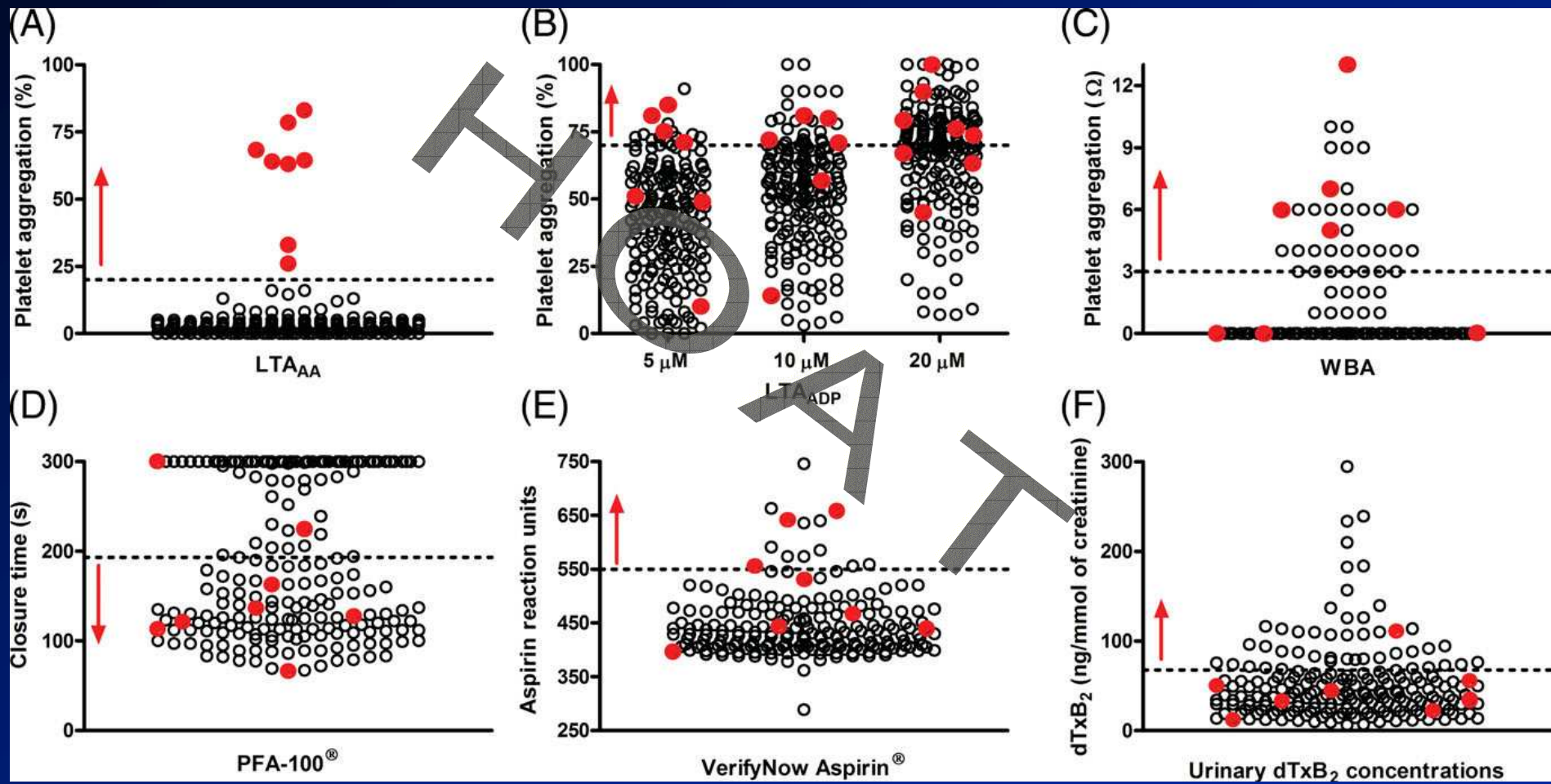
- n применяется для выявления тромбоцитопатии (синдром Bernard-Soulier, тромбастения Glanzmann)
- n определения фактора фон Виллебранда по индуцированной ристомицином агрегации фиксированных тромбоцитов
- n исследовательский метод

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

Резистентность к антиагрегантам

Аспирин

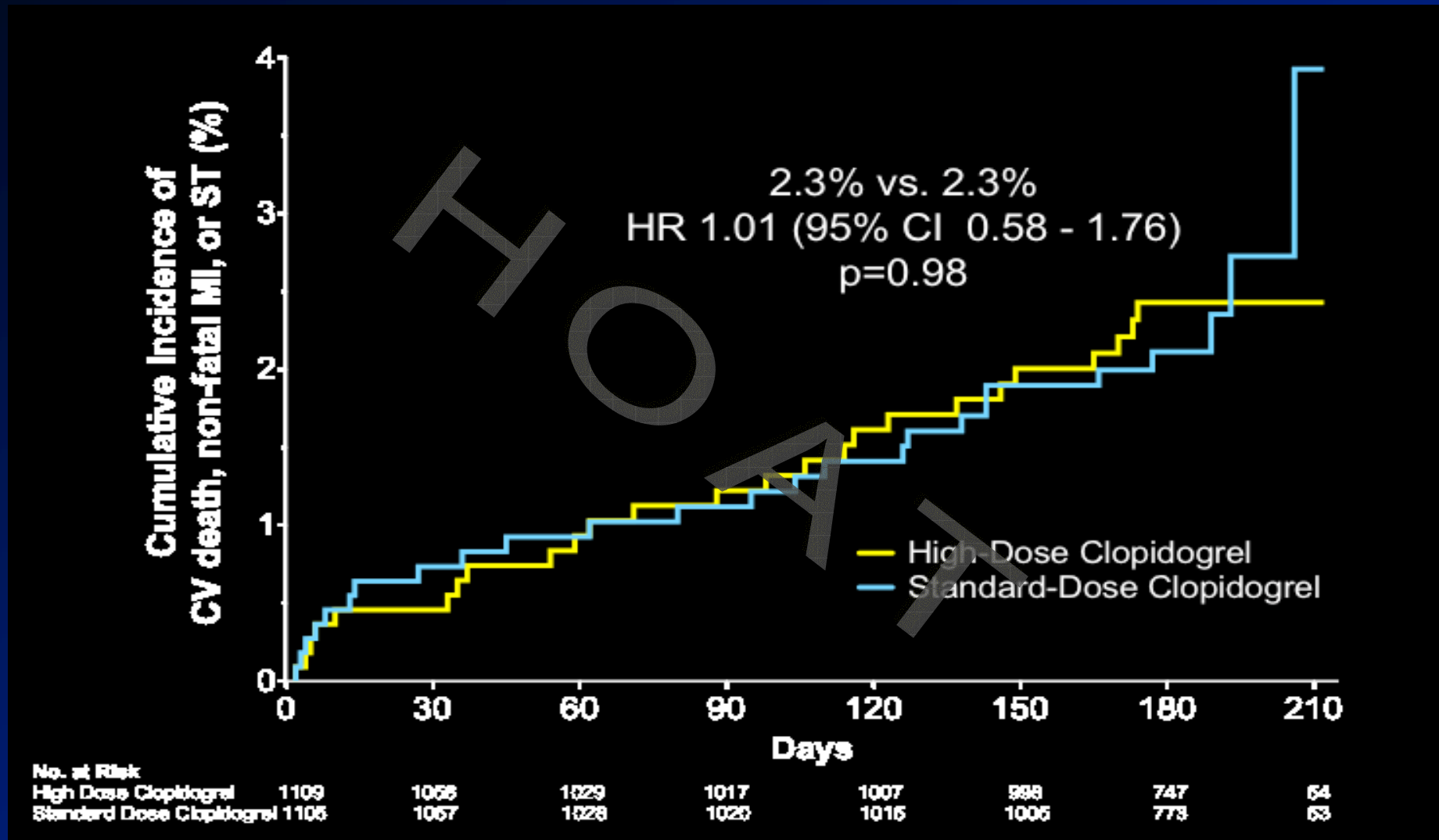
Частота выявления зависит от метода:

- ✓ до 60% - импедансная агрегатометрия, VerifyNow, PFA-100
- ✓ ~5% - агрегация, индуцированная АК
- ✓ <1% - ТхА₂ + контроль приема АСК

Клопидогрел

- ✓ Выявляется у ~25% б-ных
- ✓ Снижается с увеличением нагрузочной дозы до 600-1200 мг
- ✓ Резистентность коррелирует с исходами при стентировании

GRAVITAS: Первичные конечные точки - ССС, ИМ, тромбоз СТЕНТОВ



Observed event rates are listed; P value by log rank test.



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*

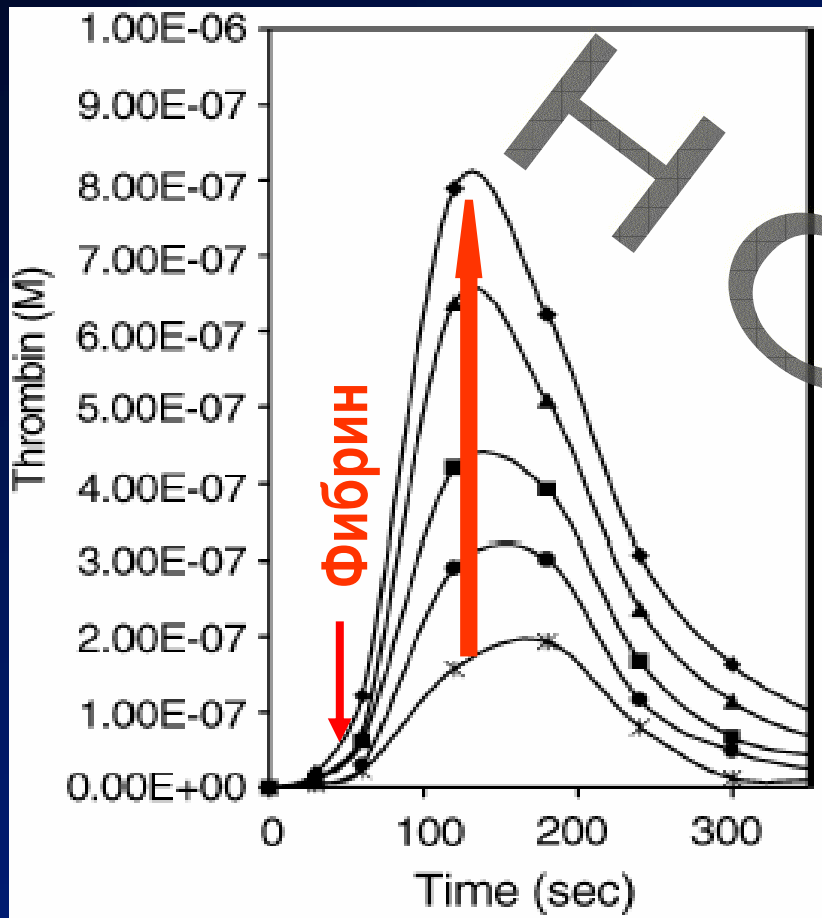
Москва 2009

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

Исследование GRAVITAS (АНА, 2010) не выявило преимущество повышения дозы клопидогрела у больных после ЧКВ «с высокой остаточной реактивностью тромбоцитов», определенной с помощью VerifyNow.

noat.ru

Какую информацию могут дать клоттинговые тесты (ПТ и АЧТВ) ?



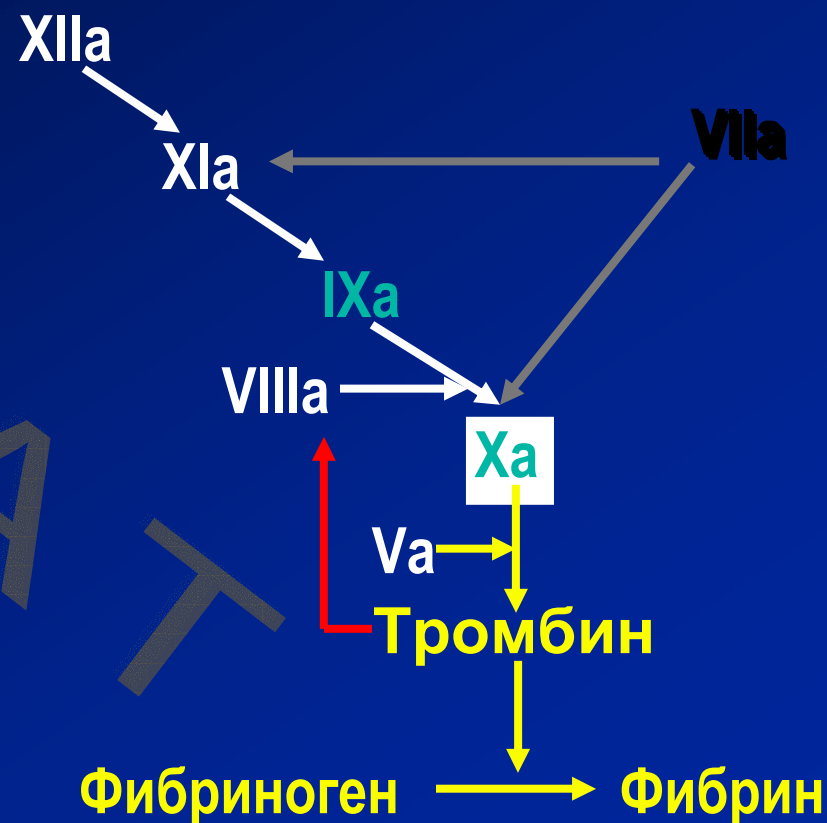
Тромбин – многофункциональный фермент. Он нужен не только для образования фибрина, но и для его стабилизации. Причем для стабилизации фибрина требуется >> больше тромбина, чем для его образования.

Клоттинговые тесты (ПТ и АЧТВ) позволяют оценить действие антикоагулянтов только на ту порцию тромбина, которая требуется для образования фибрина

Тест генерации тромбина – принципиально новый метод, позволяющий оценить все этапы образования тромбина и эффективность всех классов антитромботических препаратов

Тест АЧТВ используется для:

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



Контроль антикоагулянтной активности гепаринов

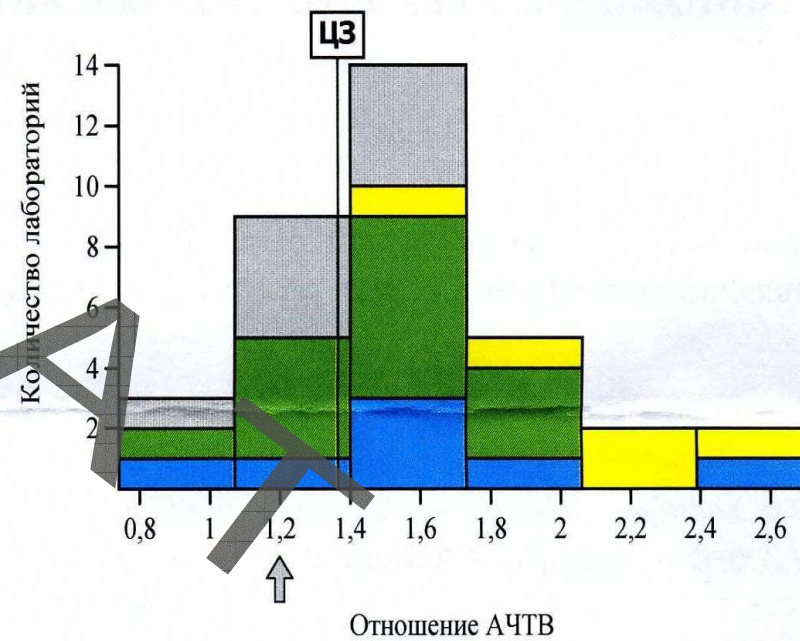
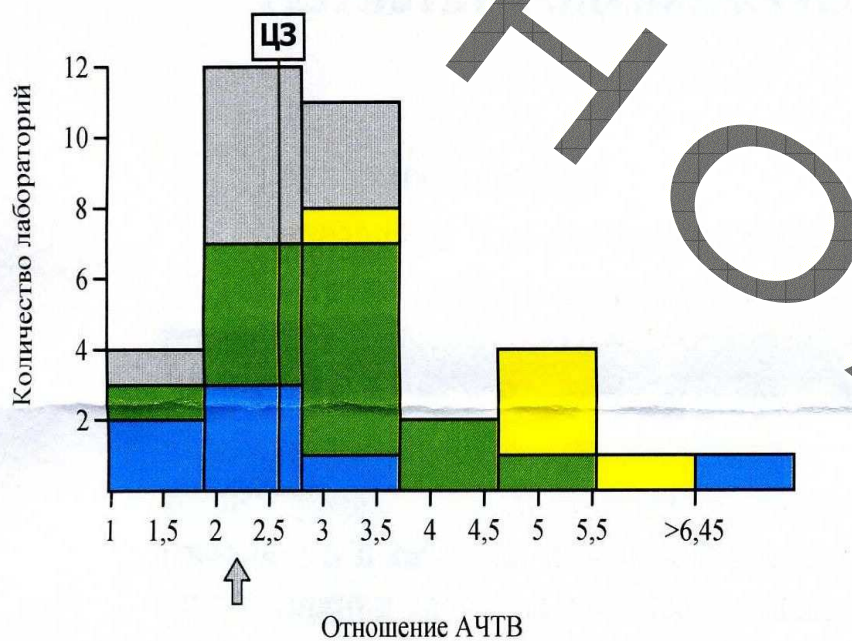
	Нефракционированный гепарин (НФГ)	Низкомолекулярные гепарины (НМГ)
Метод	АЧТВ удлинение в 1.5-2.5 раза, или 50-75 сек; «...лабораториям самостоятельно калибровать реактив, определив диапазон АЧТВ для плазм, содержащих НФГ в концентрации, соответствующей 0.3-0.7 анти Ха МЕ/мл активности...»	Анти-Ха активность 1.Двухкратное введение <input type="checkbox"/> Эноксапарин/надропарина 0,6-1,0 ед./мл 2.Однократное введение <input type="checkbox"/> Эноксапарин - > 1ед./мл <input type="checkbox"/> Надропарин - > 1,3 ед./мл <input type="checkbox"/> 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: <input type="checkbox"/> у беременных при лечебных дозах <input type="checkbox"/> у младенцев <input type="checkbox"/> у больных весом >150 кг <input type="checkbox"/> 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:

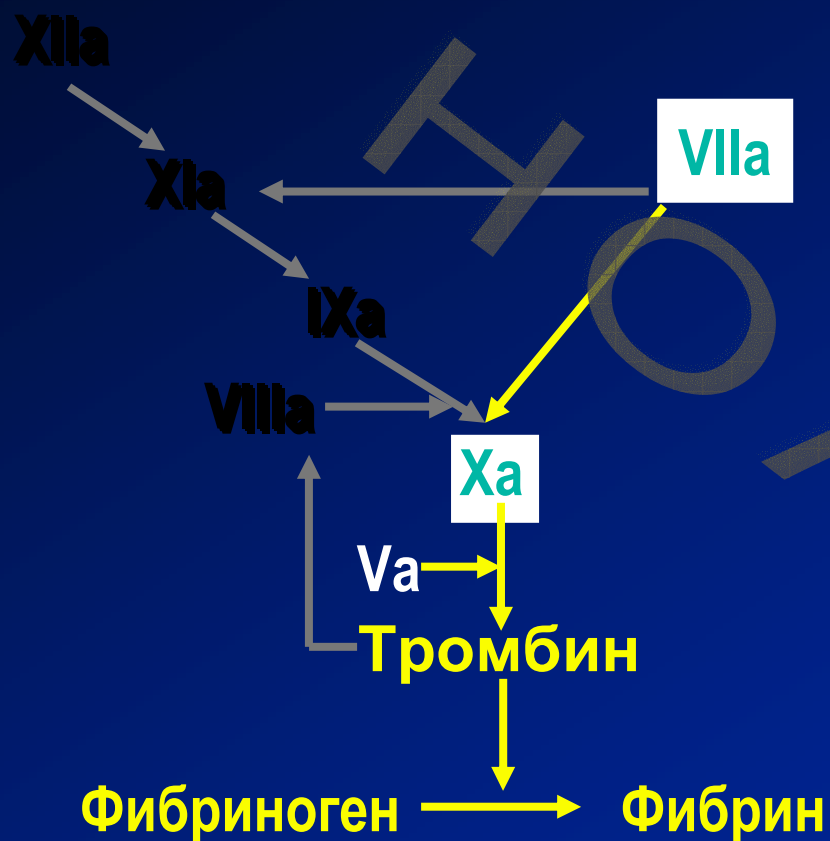
- ✓ снижение антитромбина
- ✓ активация тромбоцитов – ↑ фактора 4
- ✓ повышение фибриногена, или ФVIII

□ «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:

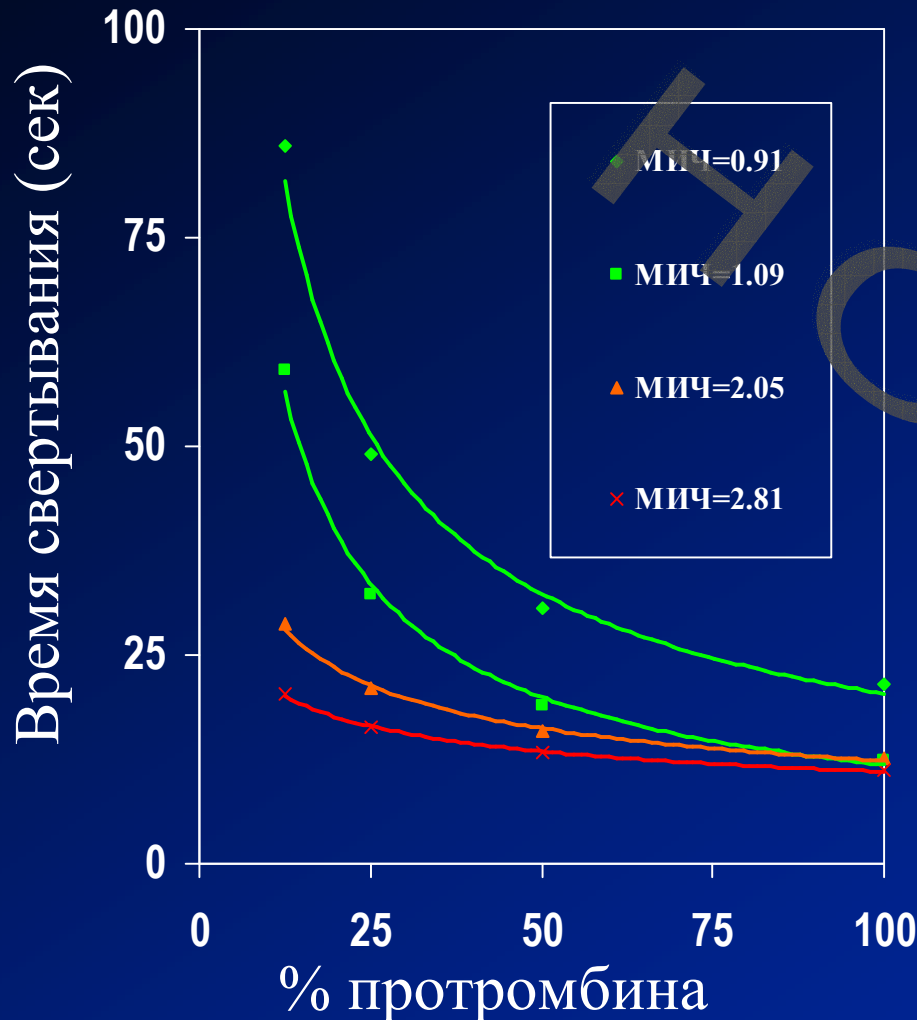


✓ выявления дефицита факторов «внешнего пути»

✓ 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.

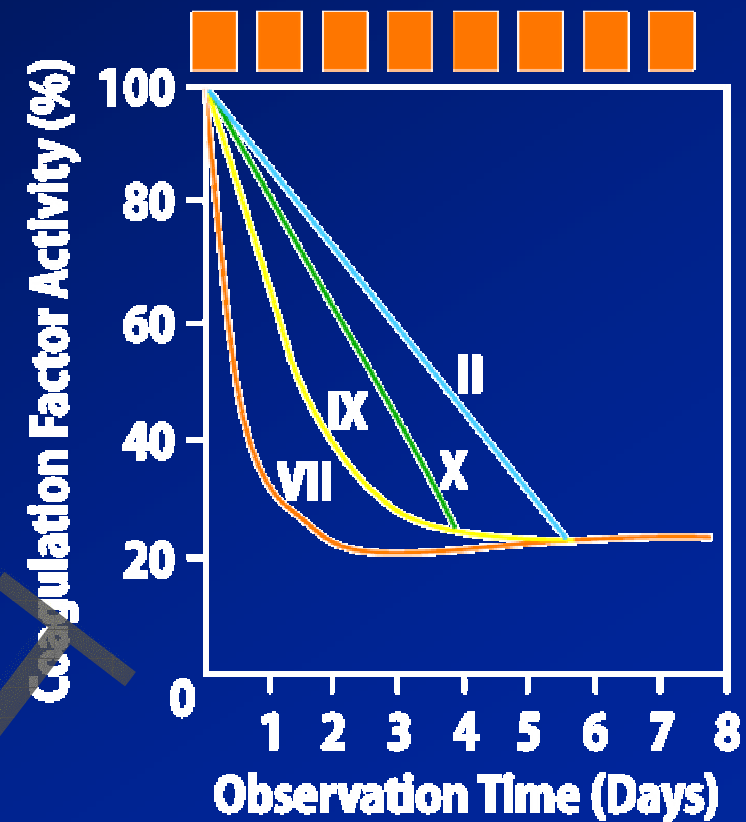
Значения МНО, определенные с разными тромбопластинами, могут заметно различаться:

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

Основная сложность подбора дозы АВК - медленное развитие антитромботического эффекта

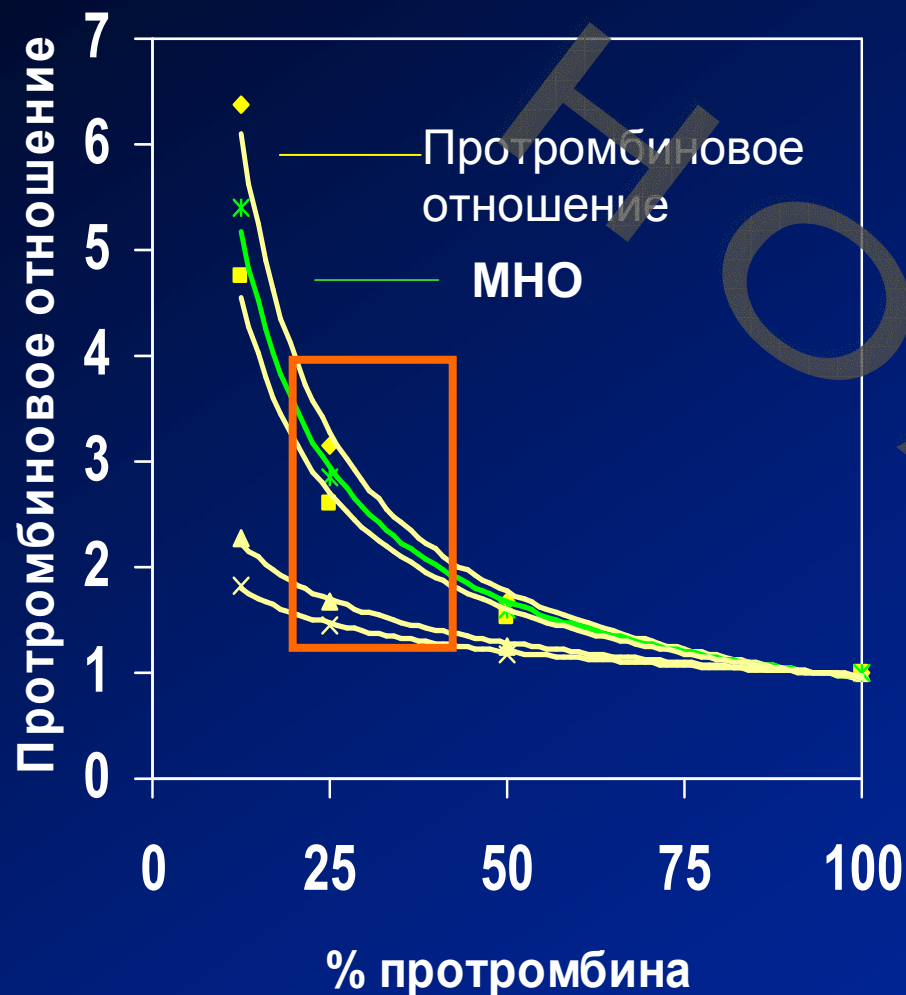
МНО необходимо определять:

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.



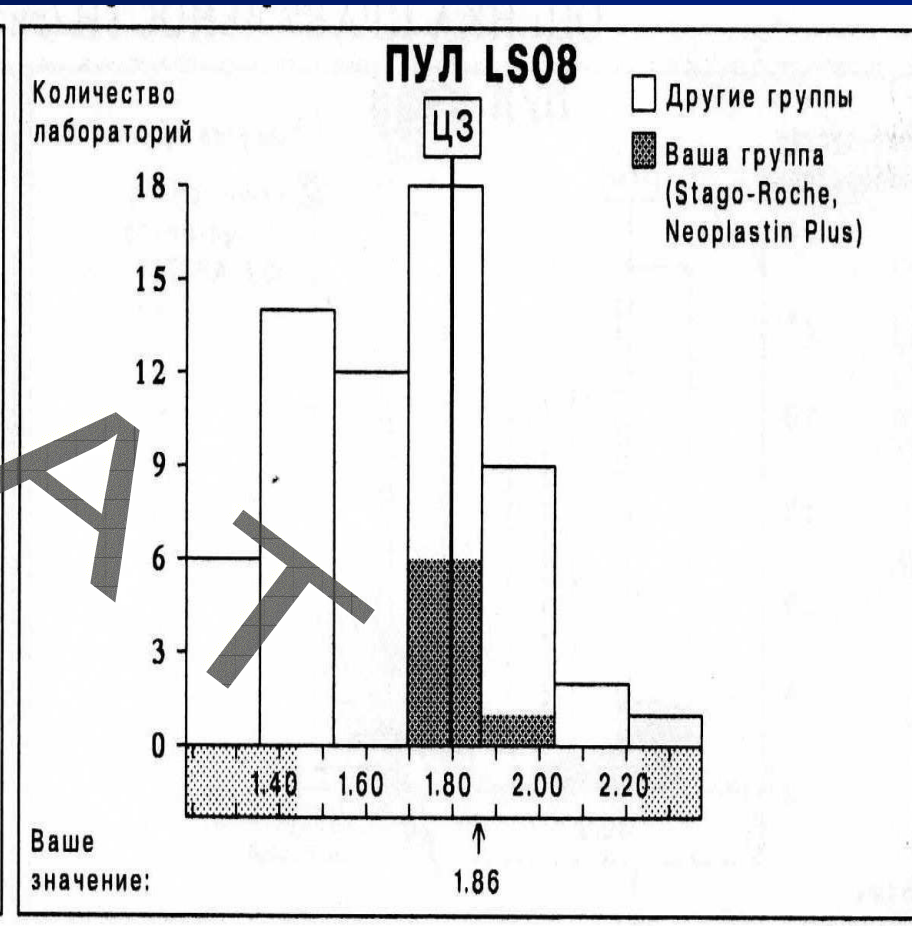
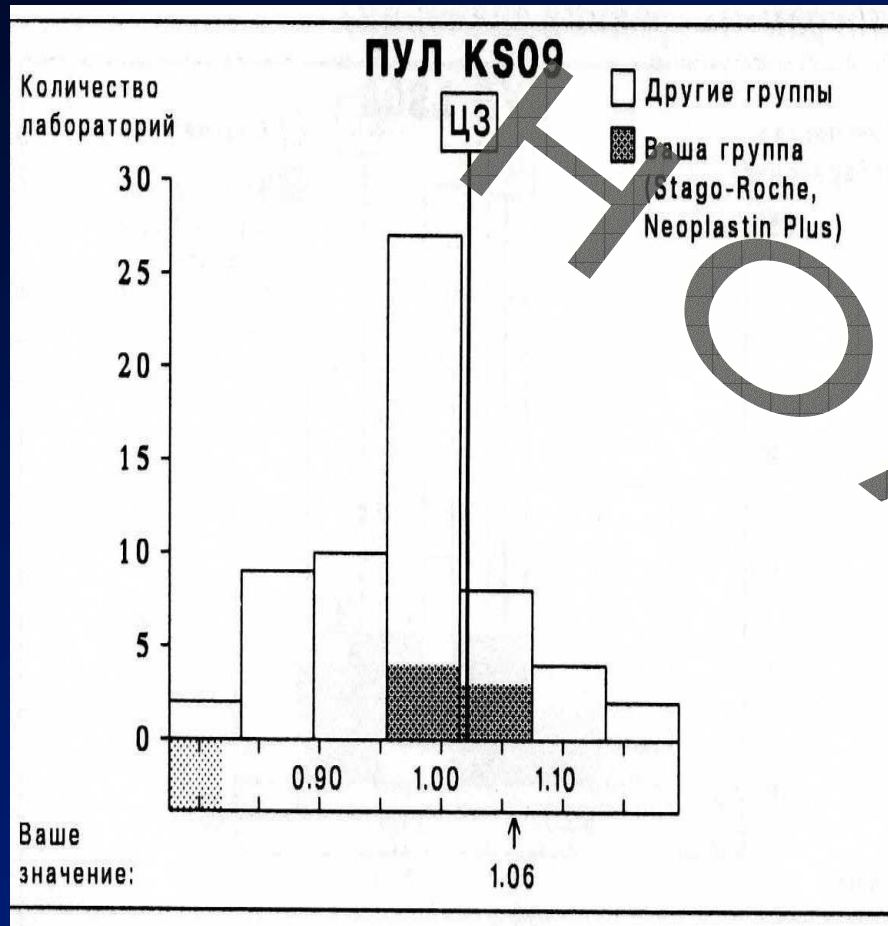
От изменения дозы до стабилизации МНО: ≥ 1 недели !

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: контроль качества определения МНО (цикл 2-10)



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 1.52 1.9	2 г. – 19% 5 л. – 40% 10 л. – 55%
ФV-Лейден ПТ G20210A ↑ ФVIII	1 – 15%	5 – 25%	3 – 5	0.49 0.34 0.49	2 г. – 7% 5 л. – 11% 10 л. – 25%

Высокий риск

Средний риск

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

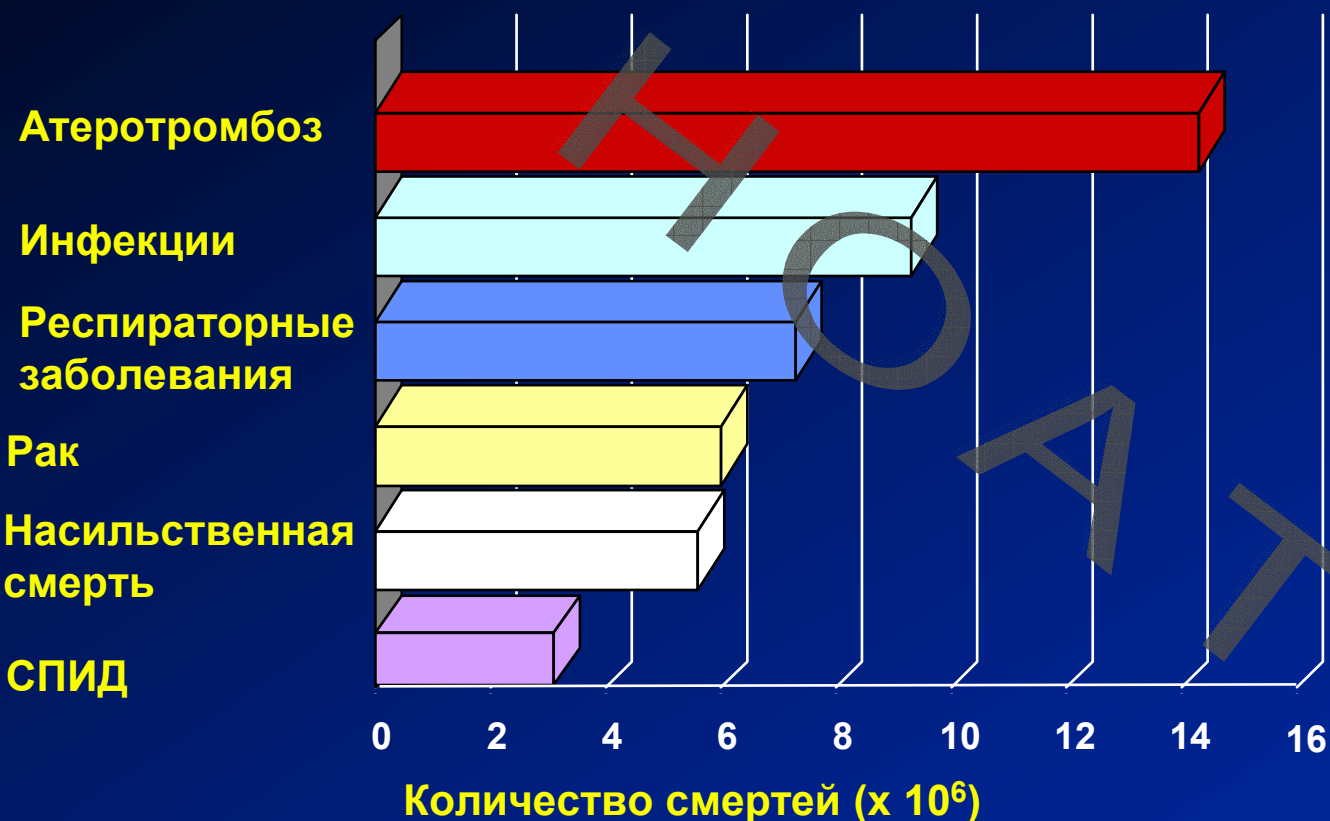
(Lijfering et al., Blood, 2009, 113, 5314-5322)

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)

Тромбофилия, оральные контрацептивы, курение и риск ИИ (A.Slooter et al., JTH, 2005, 3, 1213-1217)

Фактор	Ф V	Ф V Leiden	МТГФР С677Т СС/СТ	МТГФР С677Т ТТ
Оральные контрацептивы (-)	83/463 OR=1	2/24 OR=0.4 (0.1-1.9)	82/441 OR=1	10/46 OR=1.1 (0.5-2.4)
Оральные контрацептивы (+)	82/254 OR=2.6 (1.7-4.0)	12/16 OR=11.2 (1.3-29)	85/248 OR=2.8 (1.8-4.3)	16/23 OR=5.4 (2.4-12)
Курение (-)	109/477 OR=1	10/35 OR=1.6 (0.7-3.6)	110/472 OR=1	16/41 OR=1.4 (0.7-2.8)
Курение (+)	56/242 OR=1.0 (0.7-1.5)	4/5 OR=6.3 (1.3-31)	57/219 OR=1.0 (0.7-1.5)	10/28 OR=1.7 (0.7-4.1)

Сравнительное исследование 1-го ИИ у женщин 18-49 лет n=193/767

Антитромбин Кэмбридж II – фактор риска ИМ

(V.Roldan et al., Thromb. Haemost., 2009, 101, 483-486)

АТ Кэмбридж II – (A384S) : частота в популяции ~1/300, ↓
скорость ингибирования ФХа и тромбина, выявляется
только ПЦР

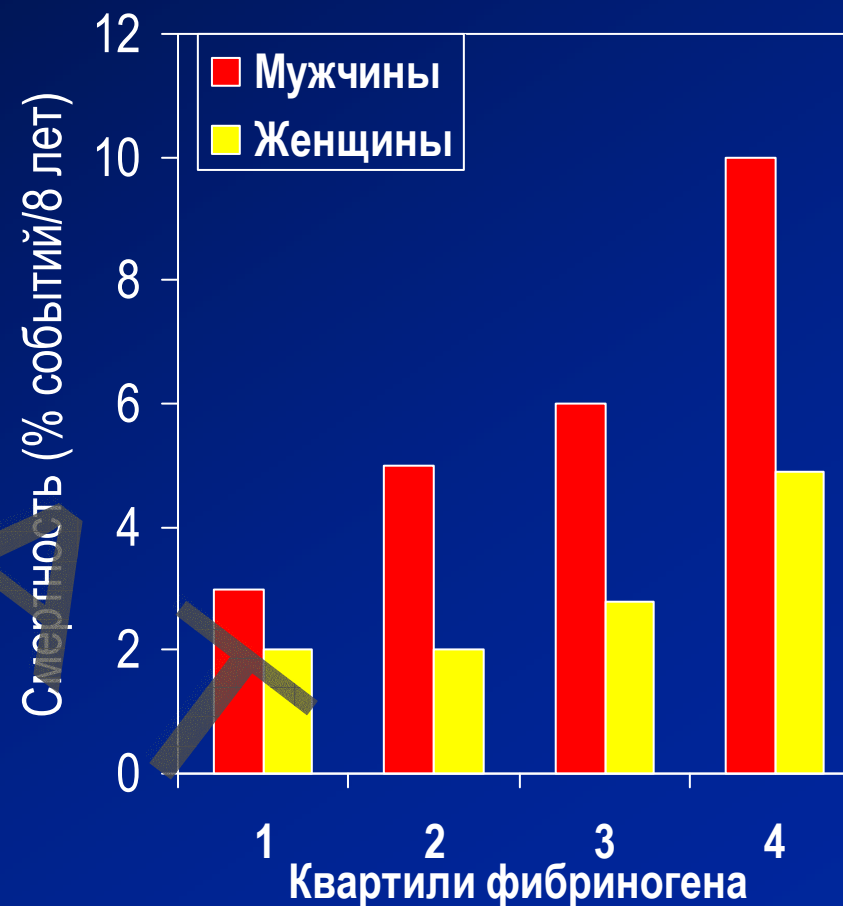
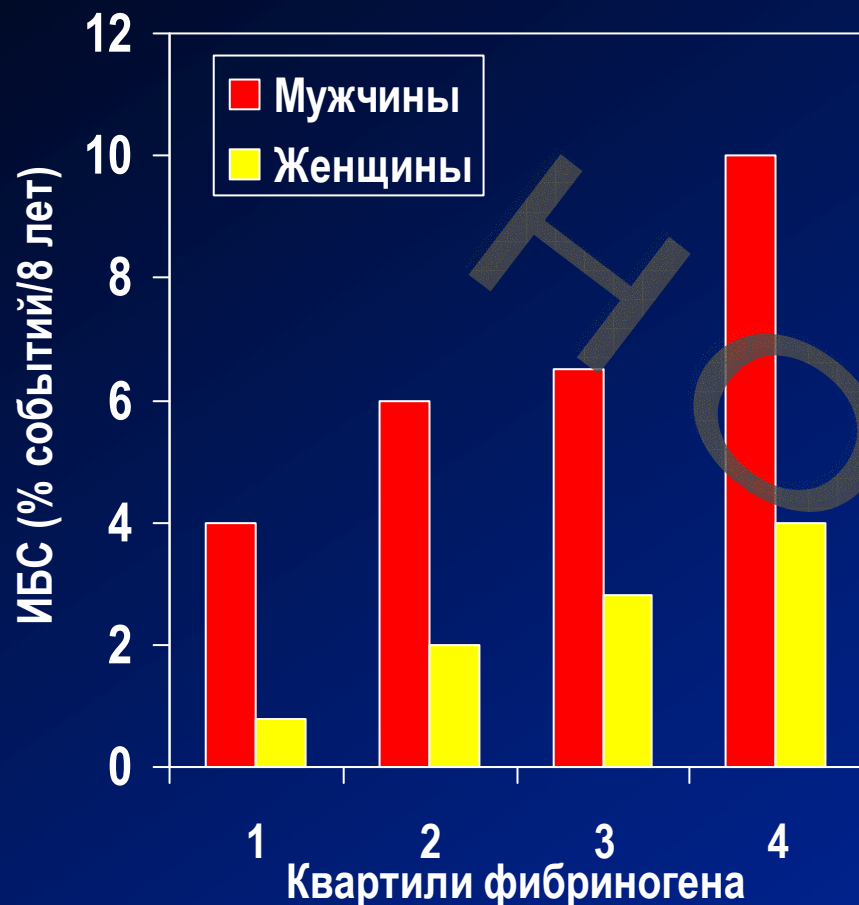


ОШ ИМ (все больные) – 5.66* (1.53 – 20.88, p=0.009)

ОШ ИМ<45 лет – 9.98* (1.6 – 62.2, p=0.009)

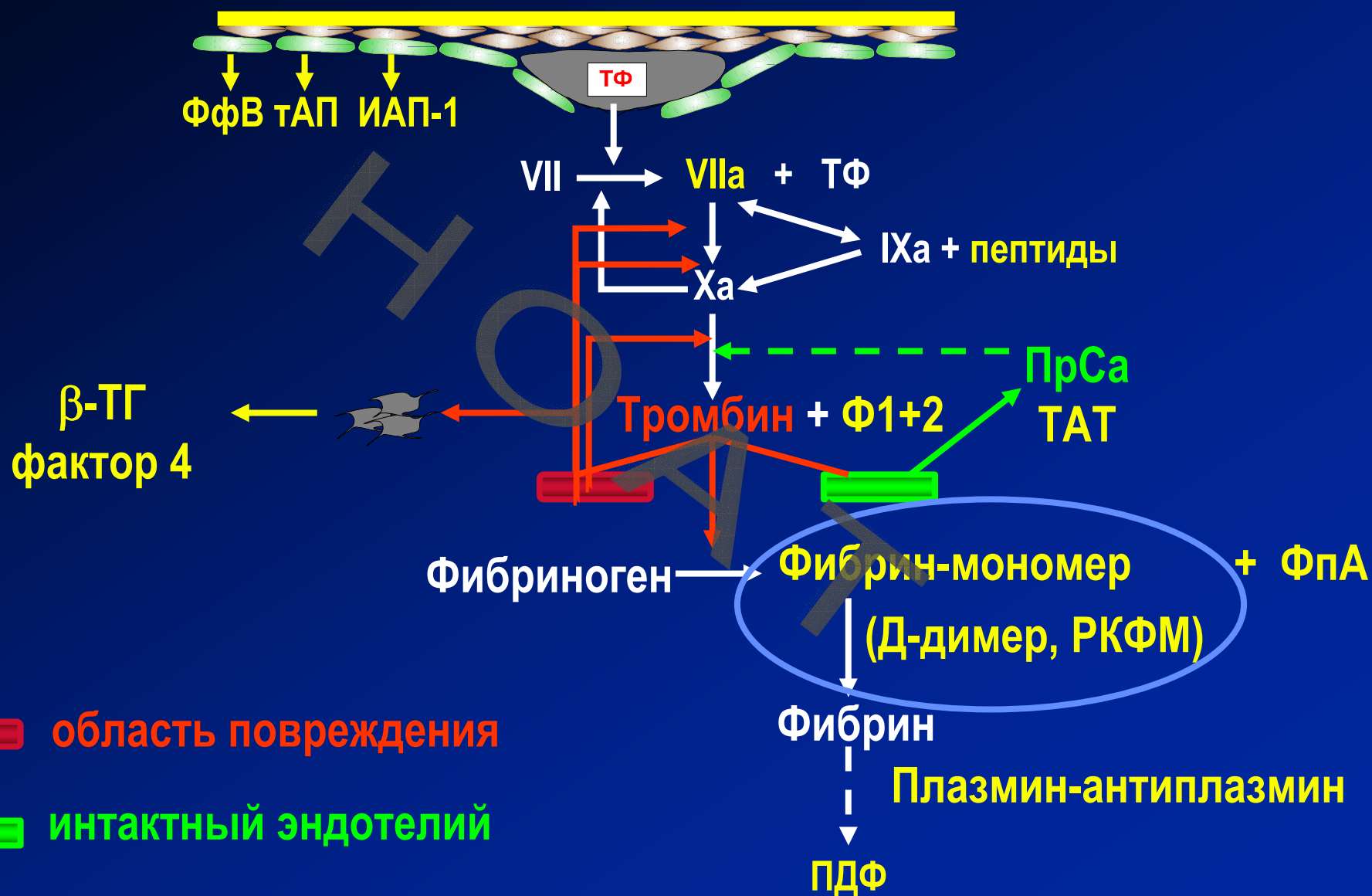
* - с учетом: возраста, пола, ОХ, АГ, диабета, курения

Фибриноген – фактор риска ССЗ



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

Маркеры активации системы свертывания крови

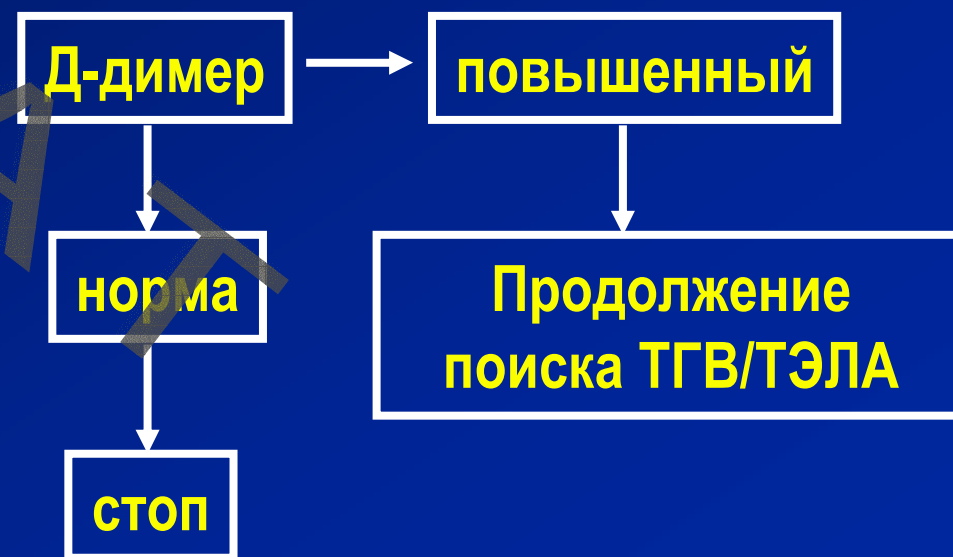


Д-димер в диагностике ТГВ/ТЭЛА

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



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)

Д-димер у больных ССЗ (Воробьева НМ и соавт., 2010)

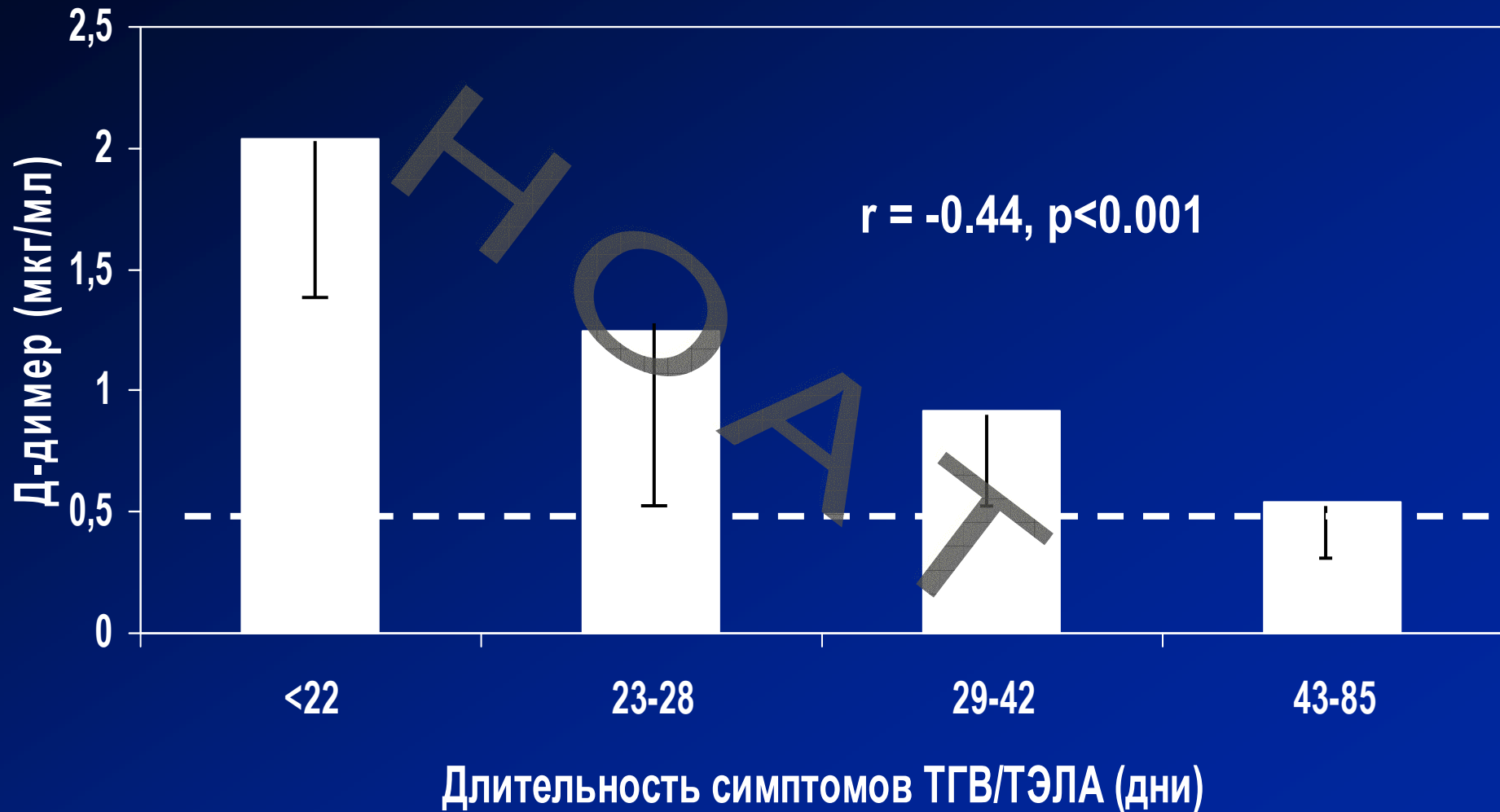
867 из 1000 госпитализированных в РКНПК без признаков ВТЭО

Показатели	Д-Д < 0,5 мкг/мл (n=591)	Д-Д ≥ 0,5 мкг/мл (n=276)	p
Мужской пол, n (%)	393 (67%)	140 (51%)	<0,001
Возраст, лет	59 ± 11	68 (59-73)	<0,001
Эпизоды венозных ТЭО в анамнезе, n (%)	23 (3,9%)	26 (9,4%)	0,002
Мерцательная аритмия, n (%)	130 (22%)	88 (32%)	0,002
III функциональный класс ХСН, n (%)	47 (8%)	43 (16%)	0,001
IV функциональный класс ХСН, n (%)	3 (0,5%)	15 (5,4%)	<0,001
Декомпенсация ХСН, n (%)	12 (2%)	45 (16%)	<0,001
Постоянный искусств. водитель ритма, n (%)	9 (1,5%)	14 (5,1%)	0,005
Острый воспалительный процесс, n (%)	14 (2,4%)	21 (7,6%)	0,001
Лёгочная гипертензия, n (%)	122 (21%)	117 (42%)	<0,001

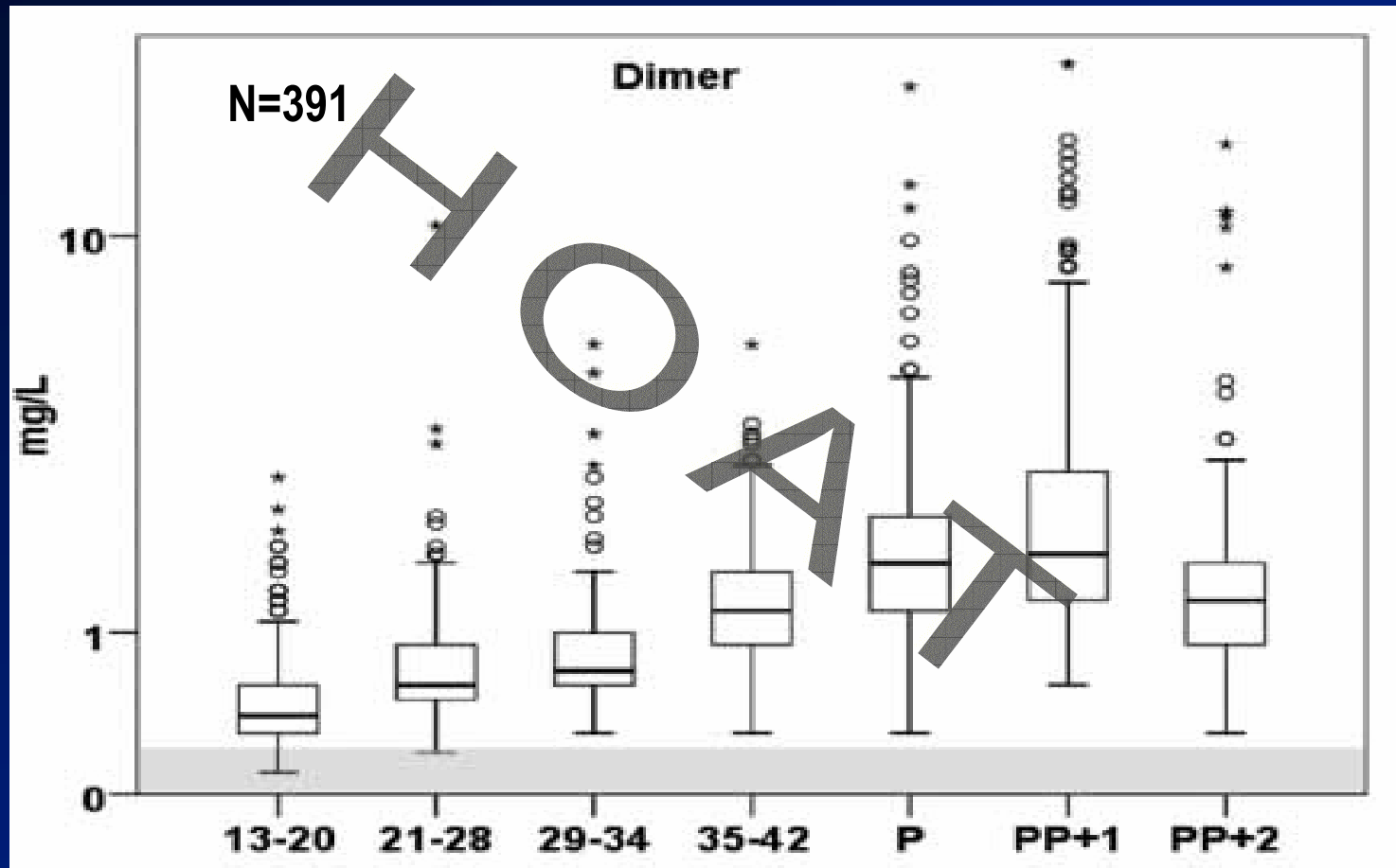
Эффективность определения Д-димера в диагностике ТЭЛА (M.Righini et al., JTH, 2008, 6, 1059-1071)

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

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**

Thromb. Res. , 1973

Ложноположительные при ↑Фг
Ложноотрицательные при ↓Фг

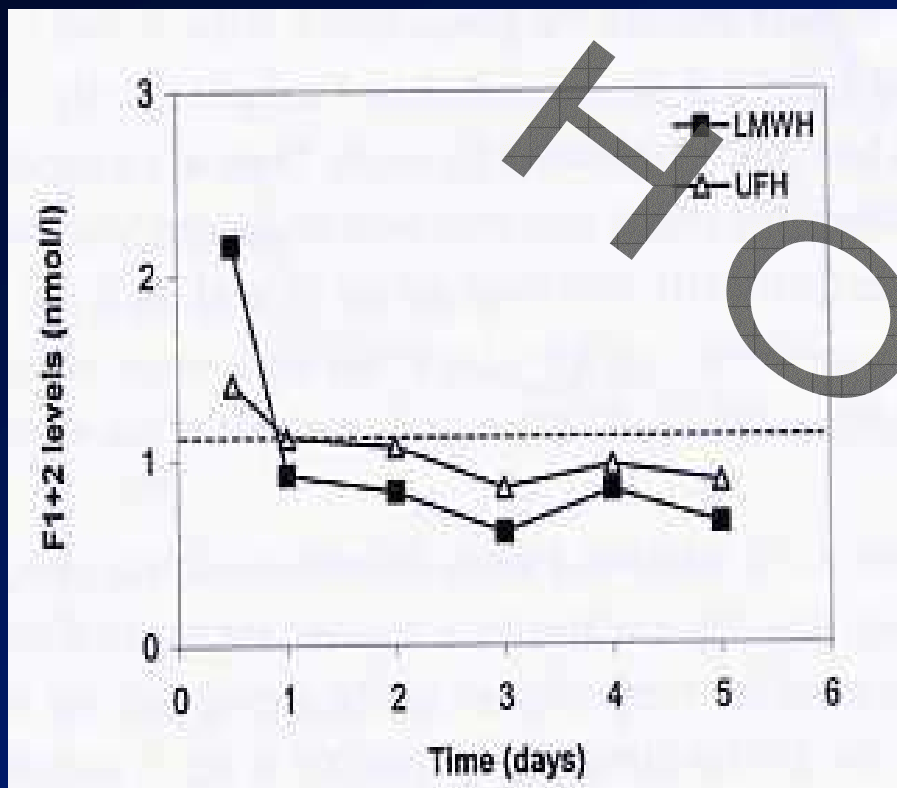
о-фенантролиновый

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

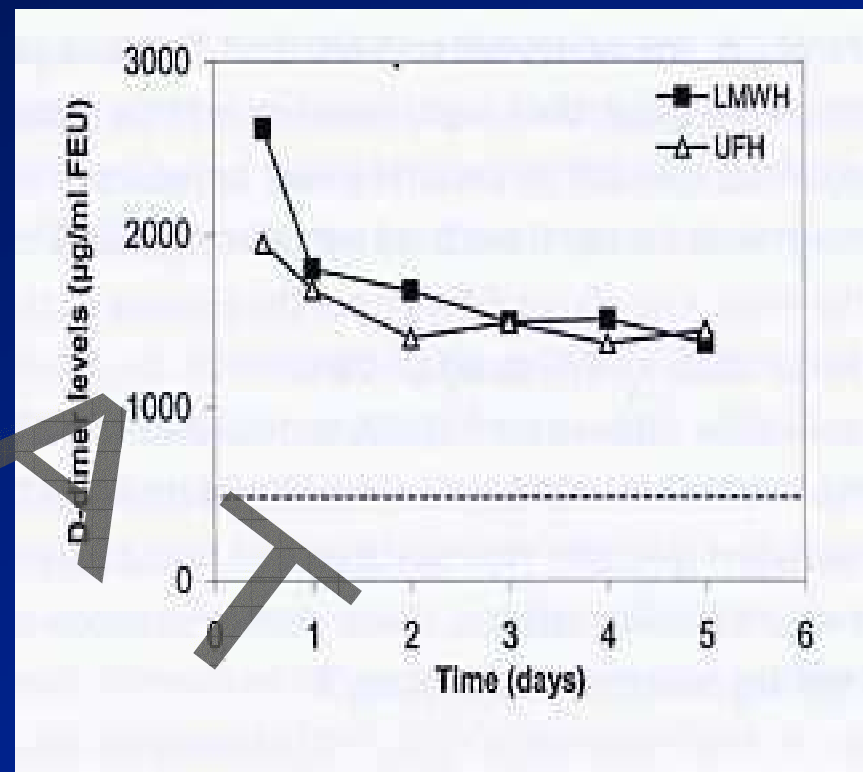
Может ли помочь определение Д-Димера:

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)

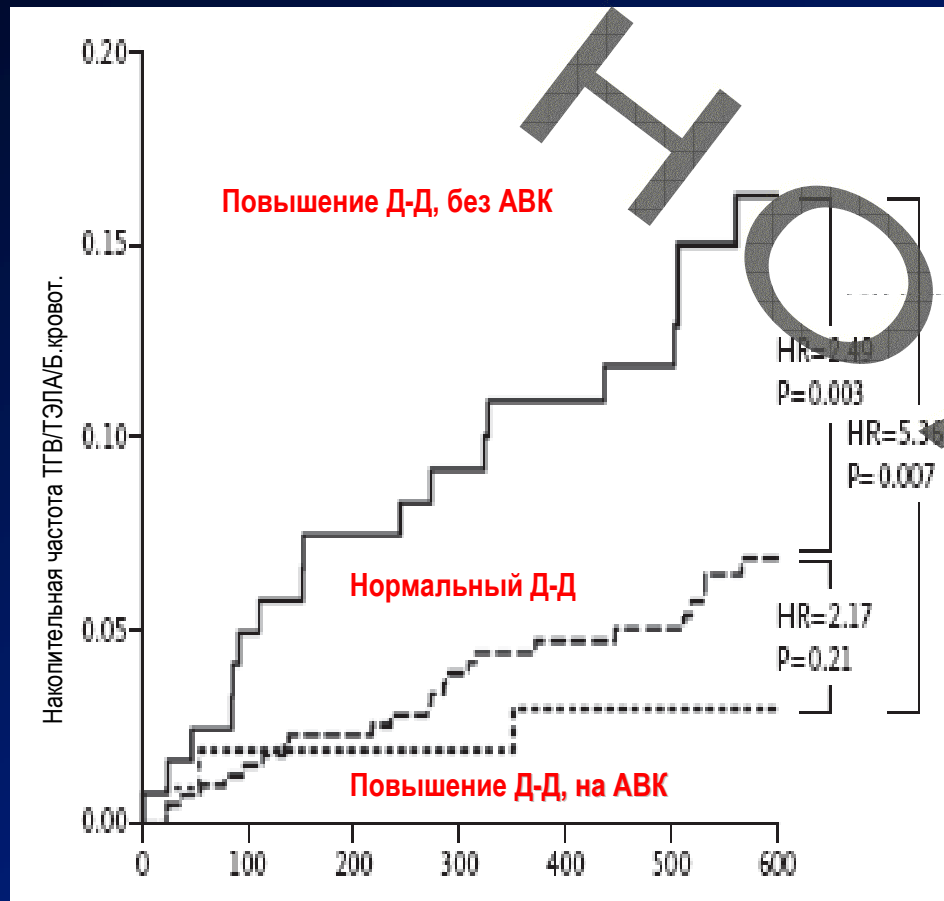


Фрагмент 1+2 активации протромбина



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, B.Cosmi et al., XXII ISTH Congress, 2009)

335 больных, получавших АВК \geq 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