

Возможности лабораторного контроля терапии антикоагулянтами: достижения, проблемы и перспективы

Добровольский А.Б.

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздравсоцразвития России

г. Москва

Тесты, используемые для контроля антикоагулянтной терапии

- Протромбиновый тест
- АЧТВ
- Активированное время свертывания
- Маркеры активации ССК:
ФпА, Ф1+2, ТАТ, Д-димер

Тест должен иметь установленные:

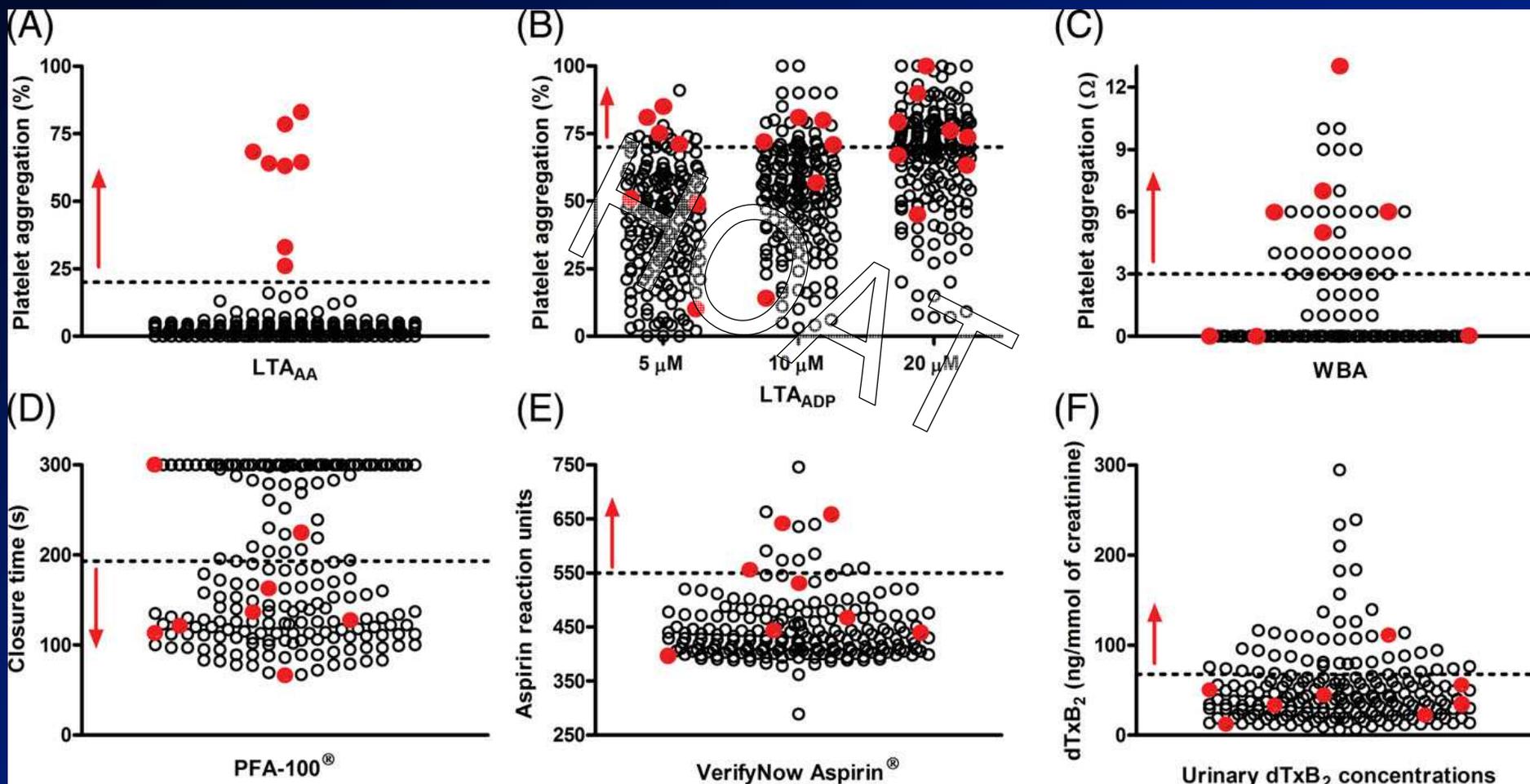
- ✓ диагностическую значимость
- ✓ метод калибровки (стандартизации)
- ✓ систему контроля качества

Нестандартизованные тесты

- Время свертывания
- Тромбоэластография
- Время кровотечения
- Агрегация тромбоцитов

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

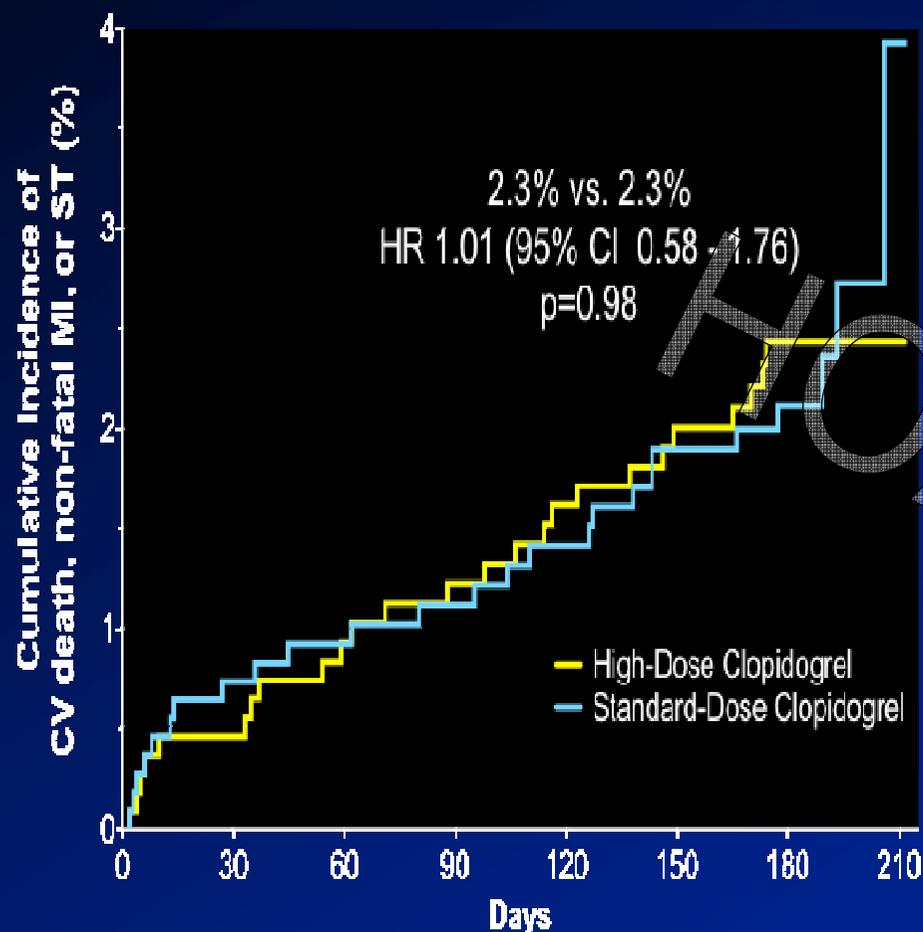
Частота выявления зависит от метода:

- ✓ 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 неблагоприятными исходами

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-PCO» у 2150 больных
исходно 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 *in vitro*.
Чувствительны к влиянию ряда факторов.
- Анти-Ха (IIa) активность
 - определяют концентрацию антикоагулянтов. Другие факторы на результат теста не влияют.
- Маркеры активации: ФпА, Ф1+2, ТАТ, Д-димер
 - определяют активацию свертывания *in vivo*

АЧТВ – основной тест контроля терапии НФГ

Тест зависит от всех плазменных факторов «внутреннего» пути

✓ Лимитирующей скоростью стадией является активация ФVIII, которая контролируется антитромбином

✓ контроля терапии НФГ



Контроль антикоагулянтной активности гепаринов

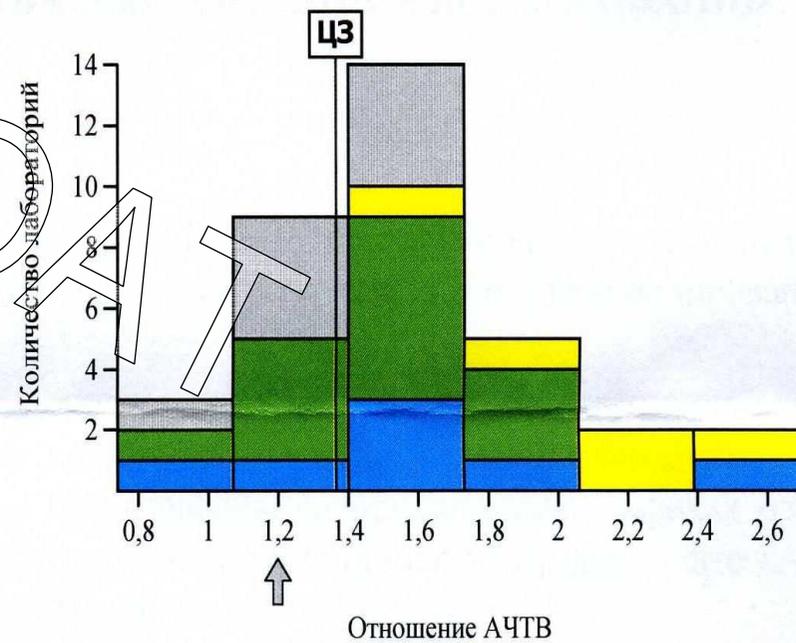
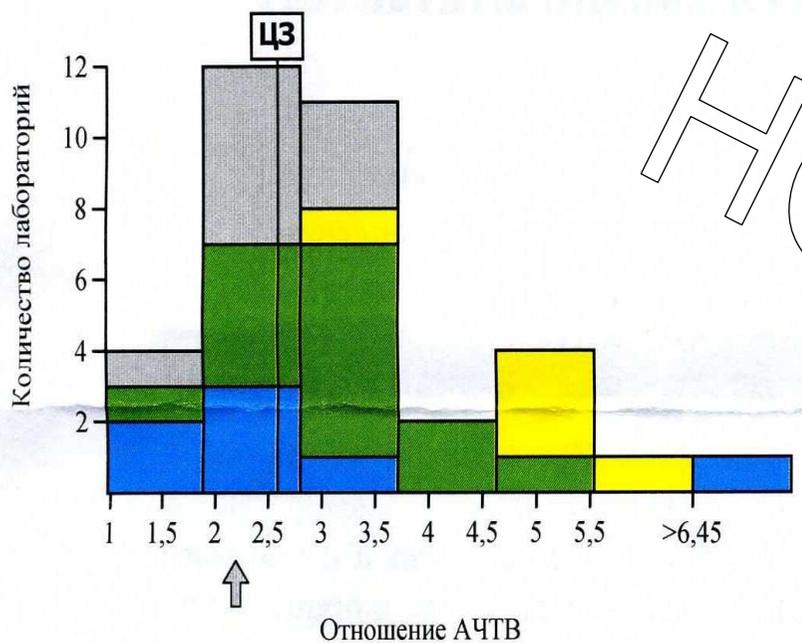
	Нефракционированный гепарин (НФГ)	Низкомолекулярные гепарины (НМГ)
Метод	АЧТВ удлинение в 1.5-2.5 раза, или 50-75 сек; «...лабораториям самостоятельно калибровать реактив, определив диапазон АЧТВ для плазм, содержащих НФГ в концентрации, соответствующей 0.3-0.7 анти Ха МЕ/мл активности...»	Анти-Ха активность 1.Двухкратное введение ■ Эноксапарин/надропарина 0,6-1,0 ед./мл 2.Однократное введение ■ Эноксапарин - > 1ед./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 ≤ 30мл/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) –

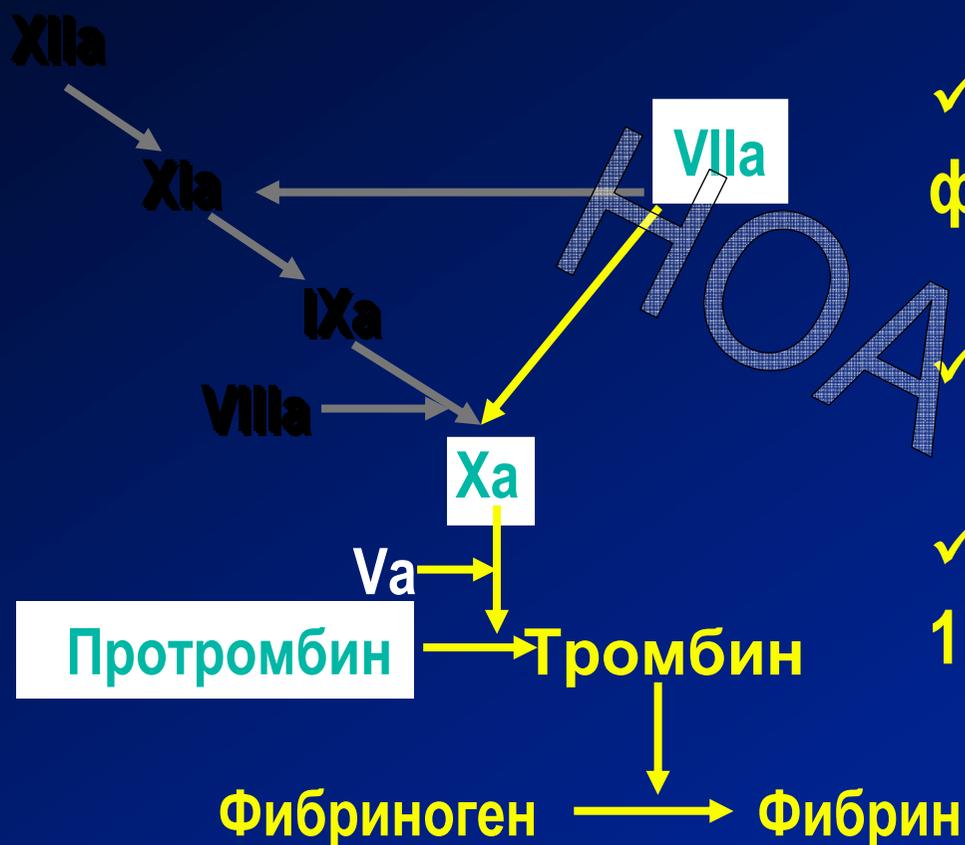
ОТНОШЕНИЕ АЧТВ



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

Цвет стрелки на гистограмме соответствует Вашему реагенту

Протромбиновый тест используется для:

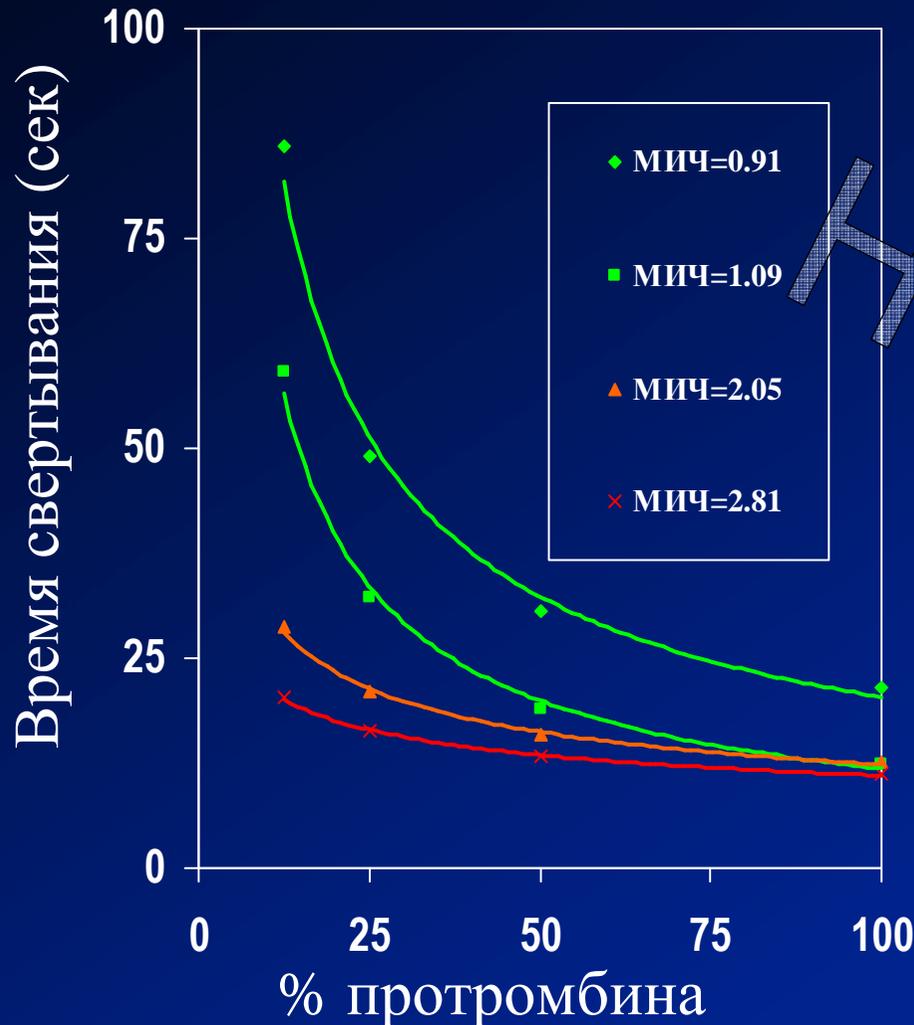


✓ выявления дефицита факторов «внешнего пути»

✓ 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.)

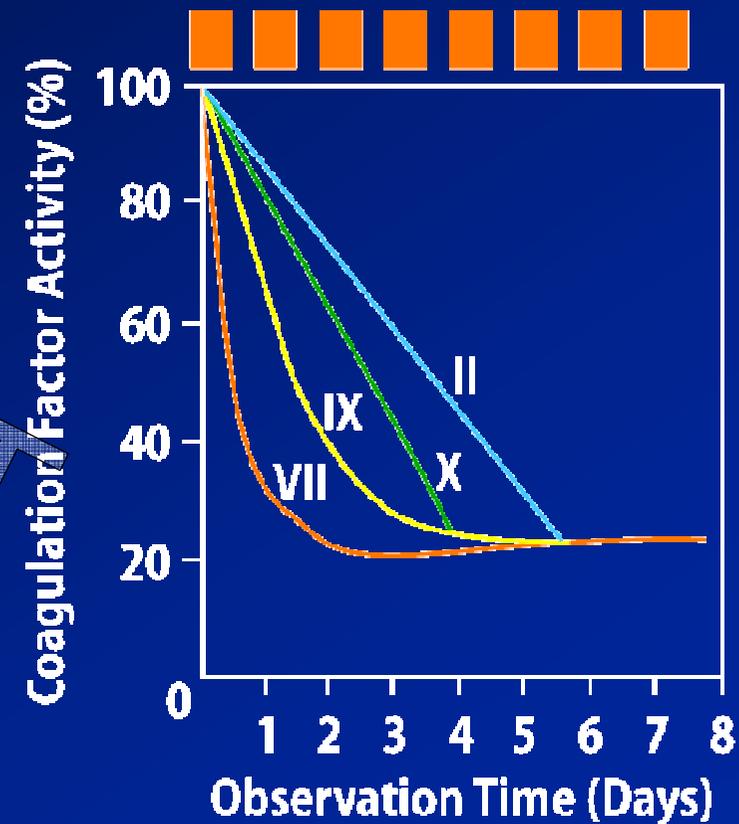
Наличие линейной зависимости между Lg ПТ-времени, определенными с разными тромбопластинами, у больных находящихся в стабильной фазе терапии АВК.

✓ разрабатывалась специально для обеспечения контроля терапии АВК.

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 !

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 .

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:
ПВ нормальной плазмы – среднее геометрическое протромбинового времени плазм ≥20-ти доноров

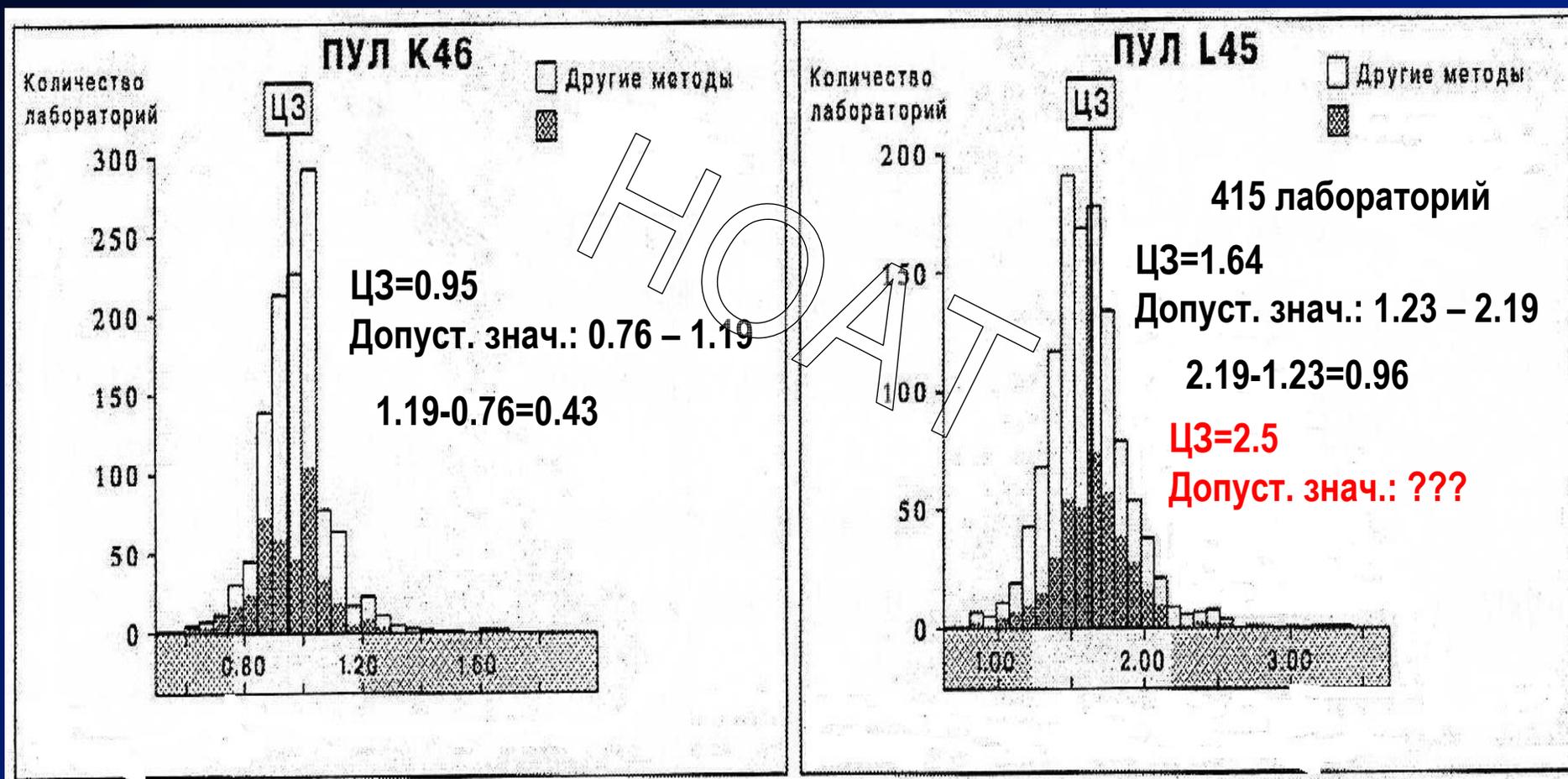
Как часто поступают:

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

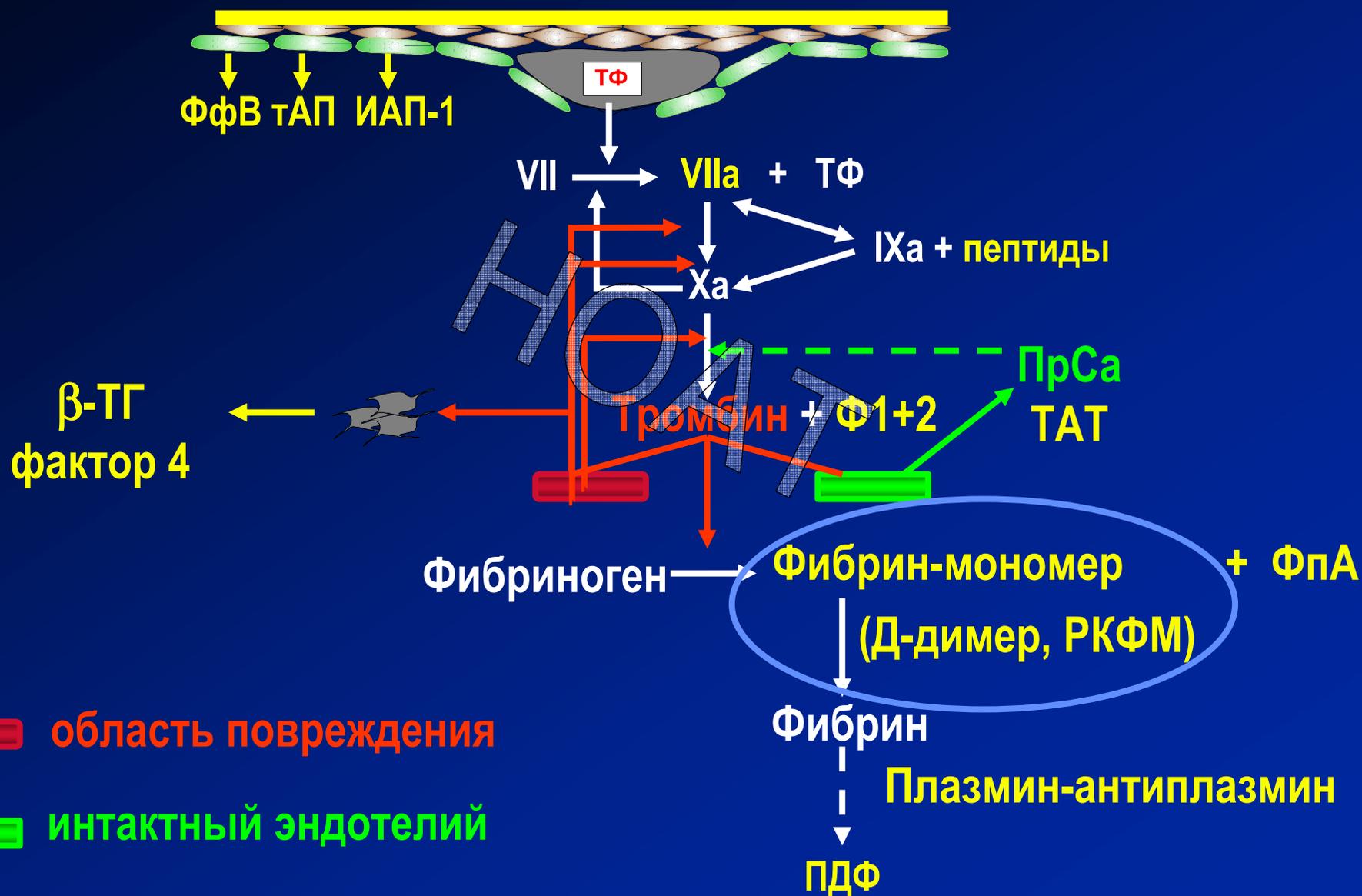
$$\text{«Рекомендации» ПВНП} = \frac{\text{ПВ контрольной плазмы}}{\text{ПО контрольной плазмы}}$$

$y=a*x$ – уравнение прямой, выходящей из начала координат !

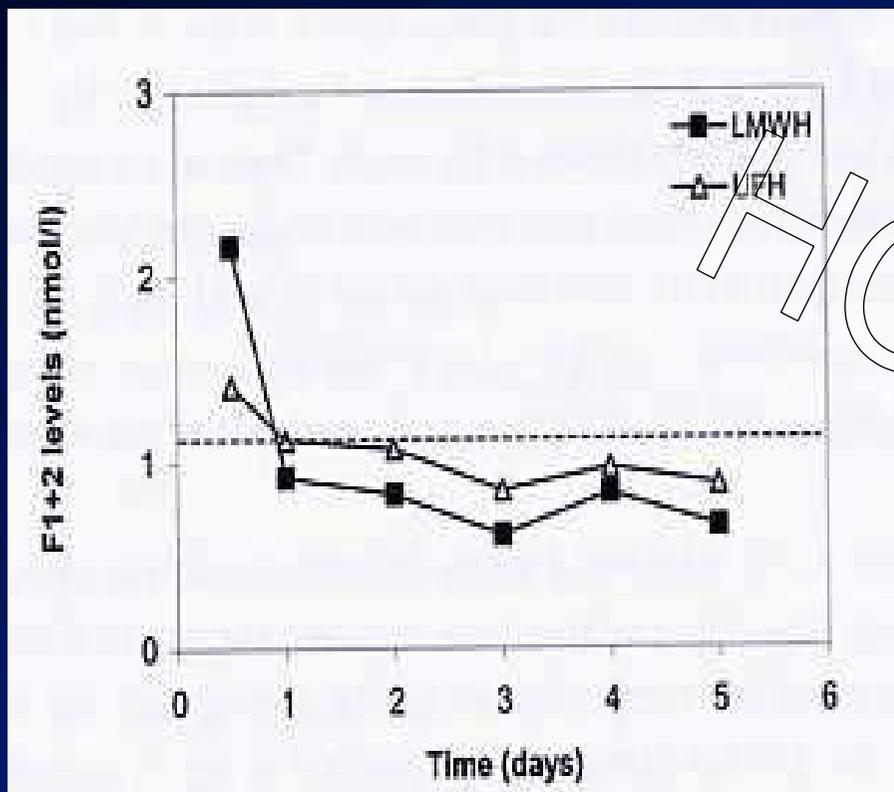
ФСВОК: контроль МНО (цикл 1-10)



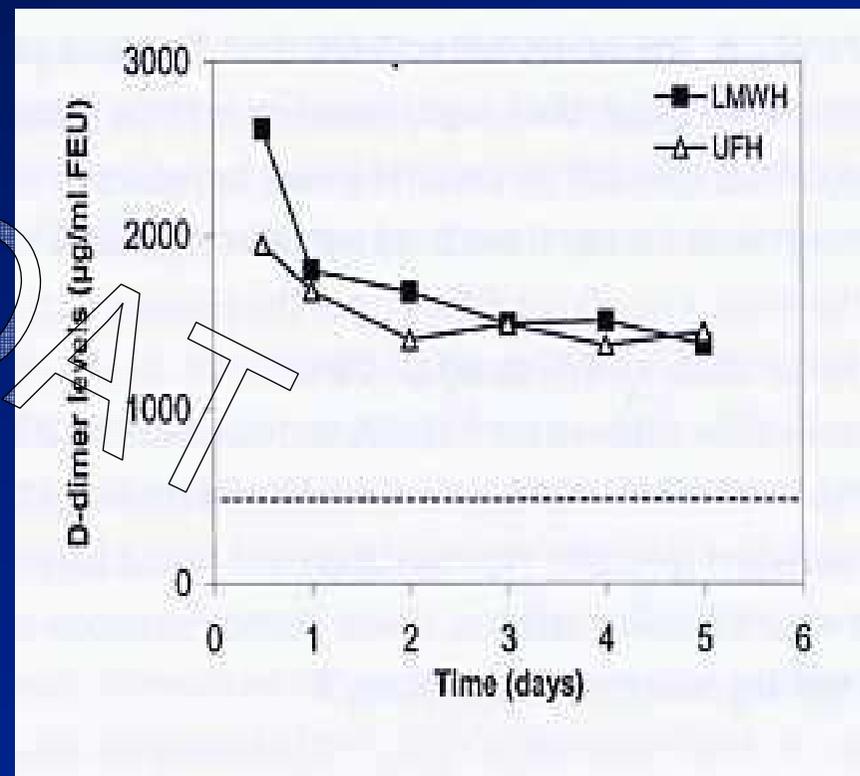
Маркеры активации системы свертывания крови



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



Фрагмент 1+2 активации протромбина



Д-Димер – снижается медленно

Независимые предикторы рецидива ТГВ

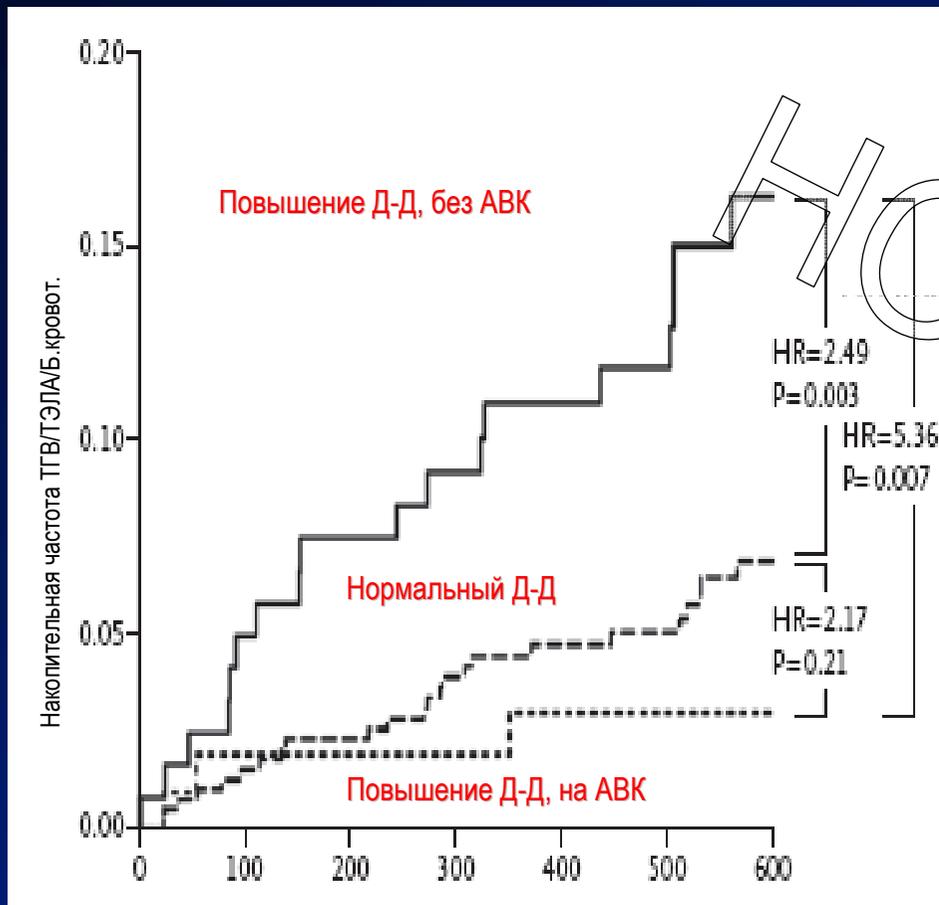
90 больных ТГВ/ТЭЛА, 18 месяцев наблюдения

Предиктор	ОР	95% ДИ	p
Д-димер >0.5 мкг/мл через 1 месяц лечения	8.1	1.9 -34.8	0.005
Гомозиготная мутация С249Т гена β-цепи Фг	8.4	1.1 - 65.7	0.044
Стабильность антикоагуляции (% МНО в диапазоне 2-3)	0.94	0.89 – 0.98	0.009

11 полиморфизмов: ФV – G1691A, ФII – G20210A, МТГФР – С677Т А и 1298С, ИАП-1 – 4G/5G, ФXIII – V34L, ГпIIIa – L33P, β-Фг-G854A и С249Т, СУР2С9 и VKORC1

Воробьева Н.М., 2010

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