

ТЕРАПИЯ

АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

Сложные вопросы

и

выбор решения

Серебрянский И.И.

Саратов
2015

Проблемы проведения антикоагулянтной терапии

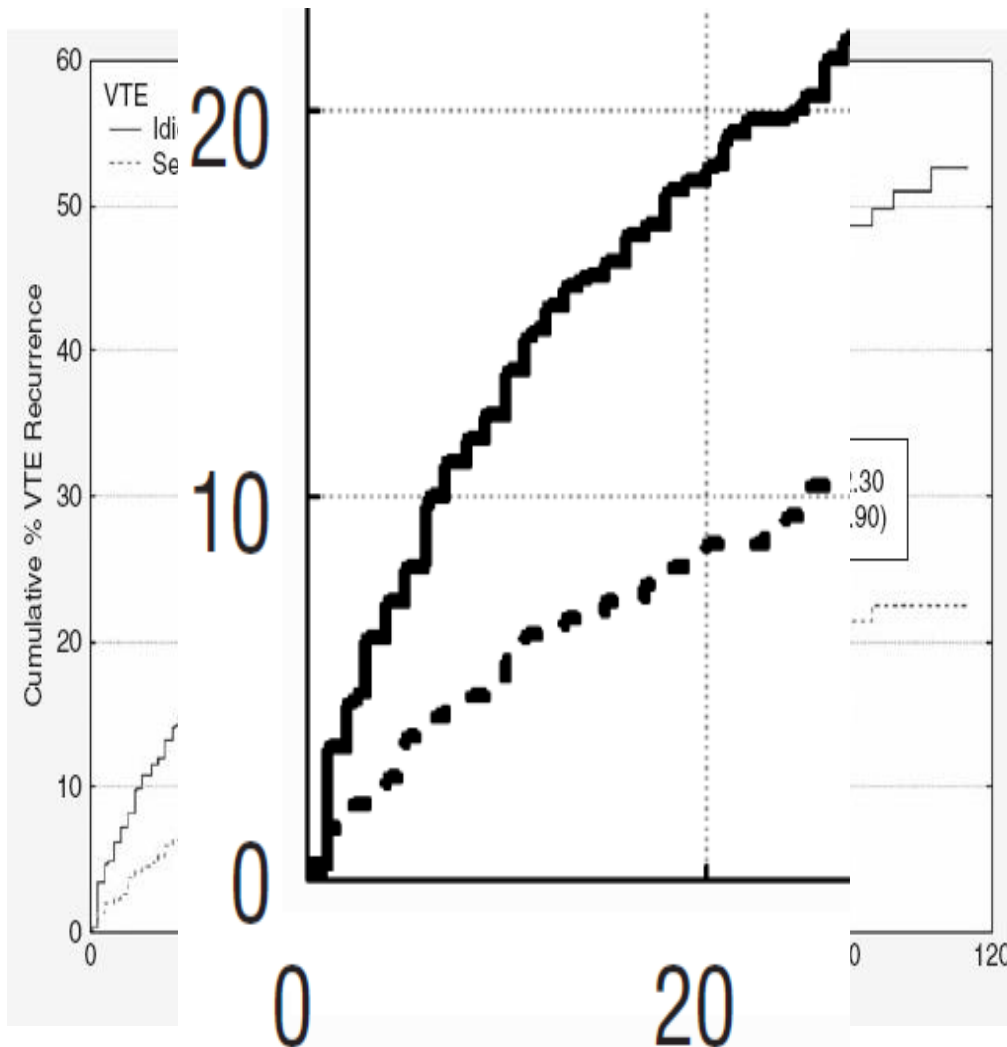
- Сохраняется значимая группа больных с неэффективной терапией –
Тромбоз/рецидив тромбоза на фоне
а/к терапии и после её окончания

- Сохраняется значимая группа больных с чрезмерно эффективной а/к терапией –
кровотечения на фоне приема а/к

Рецидивы ТГВ на терапии варфарином

- За 3 месяца от начала терапии
58 рецидивов (6%)
- 26% (15/58) –в течение первых 7 дней
- 57% (33/58) –в течение первых 14 дней
- 72% (42/58) –в течение первых 21 дня.

Рецидивы ТГВ после прекращения а/к терапии



Prandoni et al., Haematologica 2007

■ Спонтанные ТГВ
15,0% /год

■ Вторичные ТГВ
6,6% /год

1626 пациентов

Проблемы проведения антикоагулянтной терапии

- Сохраняется значимая группа больных с неэффективной терапией –
Тромбоз/рецидив тромбоза на фоне а/к терапии и после её окончания

- Сохраняется значимая группа больных с чрезмерно эффективной а/к терапией –
кровотечения на фоне приема а/к

Летальность

Регистр RIETE

Летальность

продолжительность а/к

3 мес / >3 мес

Летальность на фоне
рецидива ВТЭО
снижается со временем

16% / 2%

Летальность в группе
геморрагических осложнений
стабильна

20% / 18%

Lecumberri R. и др. Dynamics of case-fatality rates of recurrent thromboembolism and major bleeding in patients treated for venous thromboembolism. // Thromb. Haemost. 2013. Т. 110. № 4. С. 834–43.

©Илюхин Е.А, Н.Новгород 2014

Частота «больших» кровотечений на терапии НОАК и АВК

Внутричерепные кровоизлияния



ЖКТ кровотечения



Варфарин хуже

Варфарин лучше



Вопросы важные:

- Пере-дозировка ?
- Недо-дозировка ?
- Кратность ?
- Длительность ?
- Необходимость возобновления?

У КОНКРЕТНОГО БОЛЬНОГО

Вопрос № 1

Кому выполнять тестирование?

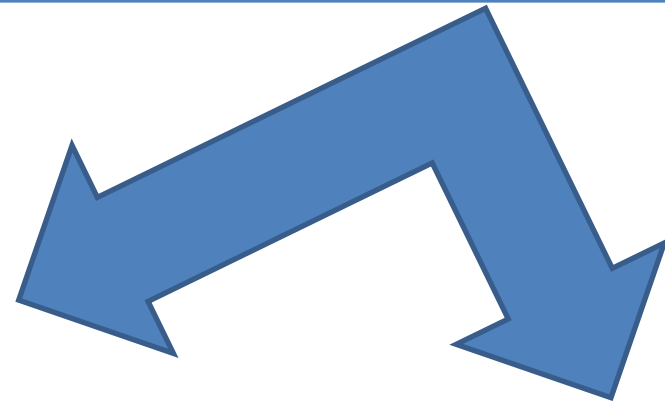
Адекватность антикоагулянтной терапии

Кого ?

Выделение групп
риска

Группа риска
кровоточивости

Группа риска
тромбот.осложнений



Адекватность антикоагулянтной терапии

Для чего ?

Выделение групп
риска



Изменение тактики ведения
или дозы а/коагулянтной терапии
в группе риска

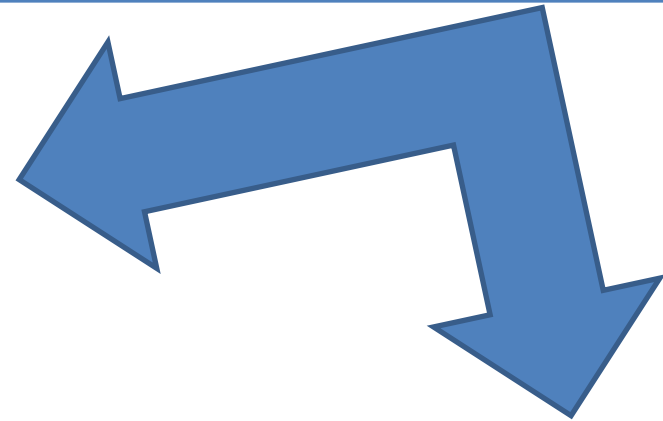
Адекватность антикоагулянтной терапии

Как ?

Выделение групп
риска

Шкалы

Тесты гемостаза



Оценка риска ВТЭО во время родов и в послеродовом периоде

(модифицированная) (*RCOG Green-top Guideline No. 37a*)

Анамнестические данные:	баллы
Предшествующие рецидивирующие ВТЭО	3
Предшествующие ВТЭО, ничем не спровоцированные или связанные с приемом эстрогенов	3
Предшествующие спровоцированные ВТЭО	2
Семейный тромботический анамнез	1
Соматические факторы:	
Возраст более 35 лет	1
Курение	1
Ожирение ИМТ>30	1
Варикозное расширение вен ног	1
Соматические заболевания (артериальная гипертензия, нефротический синдром, злокачественные заболевания, сахарный диабет I типа, инфекционно-воспалительные заболевания в активной фазе, СКВ, заболевания легких и сердца, серповидно-клеточная анемия).	2
Акушерско-гинекологические факторы:	баллы
Роды в анамнезе ≥ 3	1
Многоплодная беременность	1
Дегидратация	1
Затяжные роды (>24 часов)	1

Шкалы

- Рабочий инструмент
 - дешево
 - быстро
- Выделяют группу «тяжелых» больных с частыми осложнениями
- Выделяют группу больных, требующих индивидуального подхода

Не могут быть инструментом
индивидуализации терапии, т.к.
не регистрируют итоговое состояние
гемостаза у конкретного больного

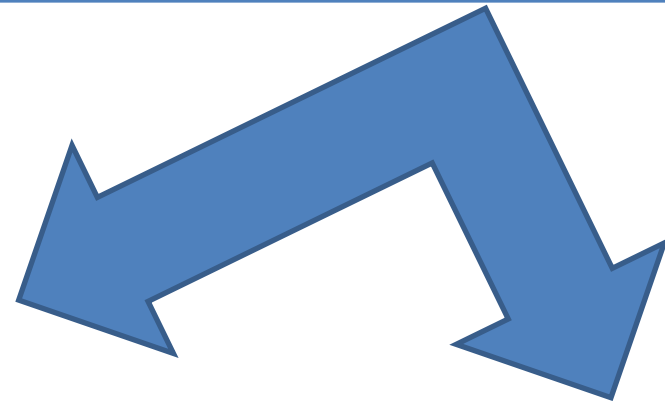
Адекватность антикоагулянтной терапии

Как ?

Выделение групп
риска

Шкалы -
косвенная оценка
тяжести состояния

Тесты гемостаза –
Прямая оценка



Вопрос № 2

Какой тест использовать?

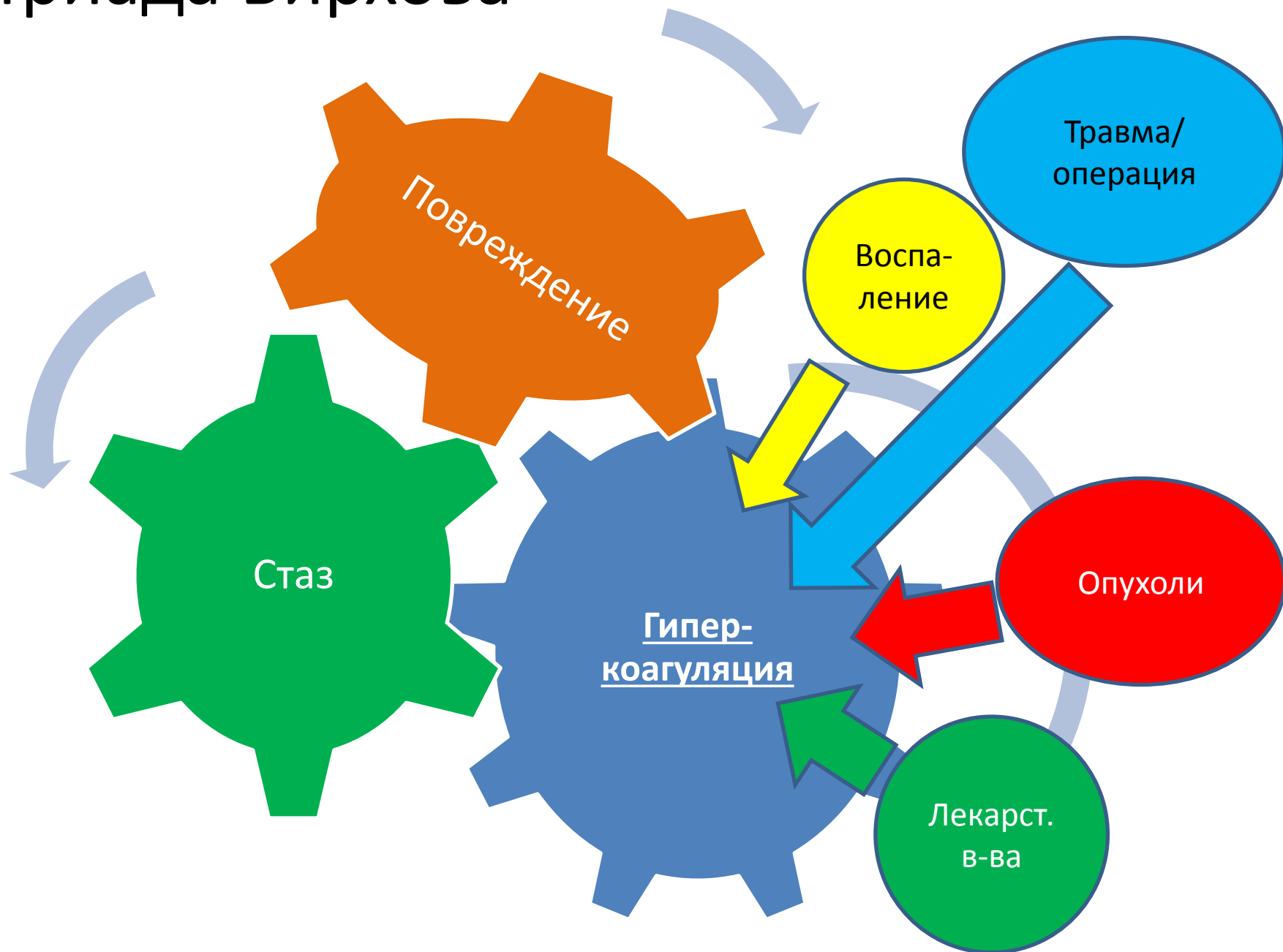
Тесты системы гемостаза

Могут регистрировать состояние
свертывающей системы

Но почему-то не всегда это делают.....

Какой тест использовать ?

Триада Вирхова



Итоговый эффект антикоагулянта



Тест для оценки эффекта антикоагулянта

- Должен быть чувствителен к гиперкоагуляции
- Должен быть чувствителен к эффекту антикоагулянта

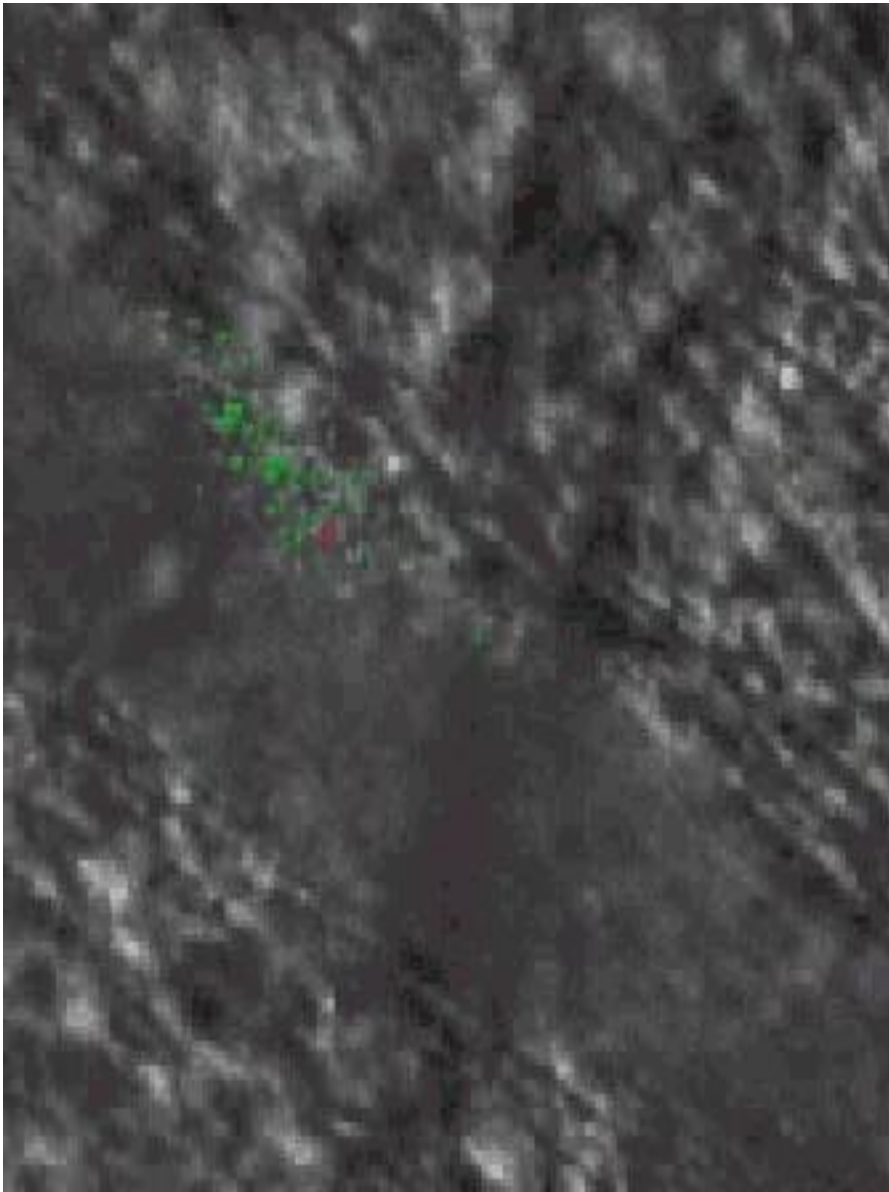
ОДНОВРЕМЕННО

Различия в тестах гемостаза

- Каждый тест имеет собственную
 - чувствительность
 - и нечувствительность

к влиянию заболеваний
и эффектам препаратов

Рост тромба in vivo



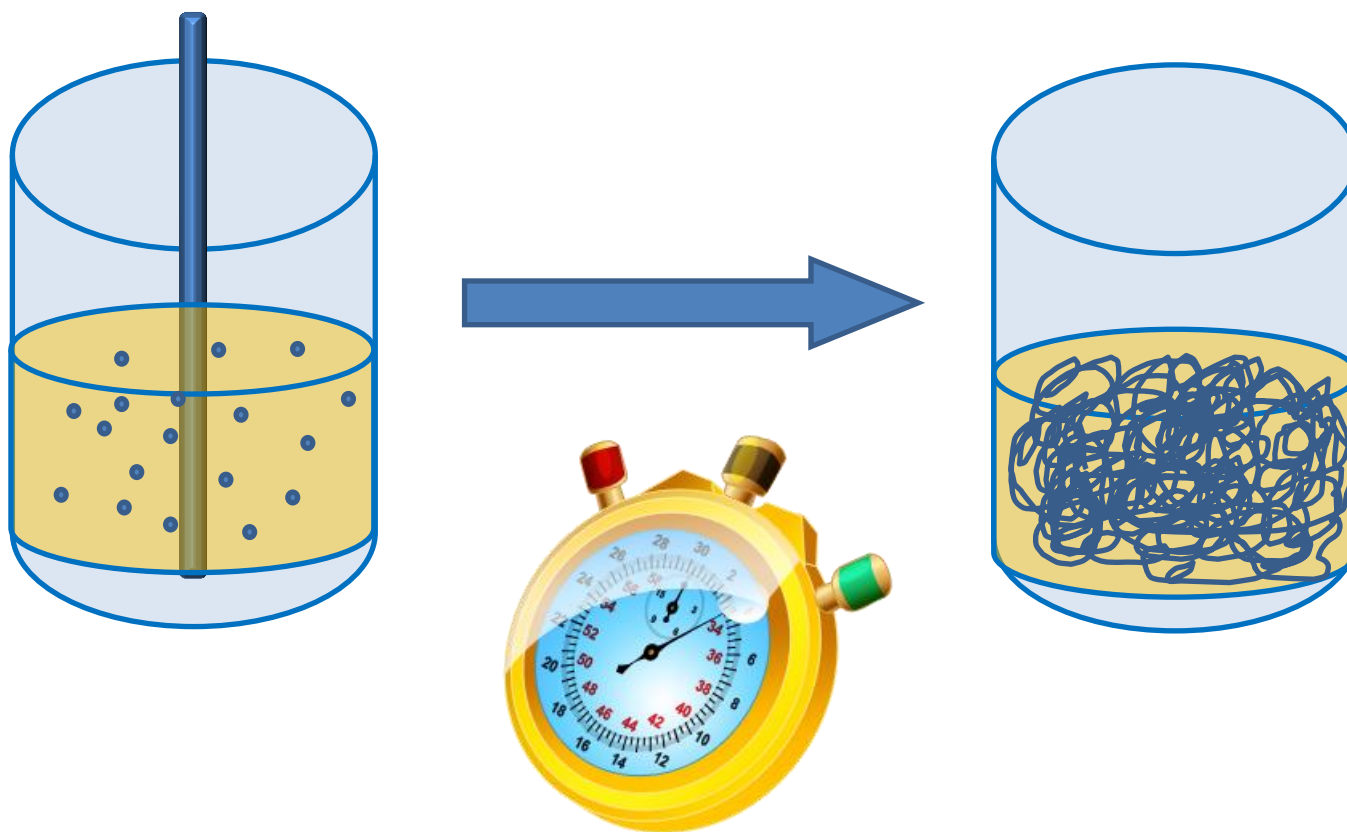
Тканевой фактор

Тромбоциты

Фибрин

Тромбоциты + фибрин

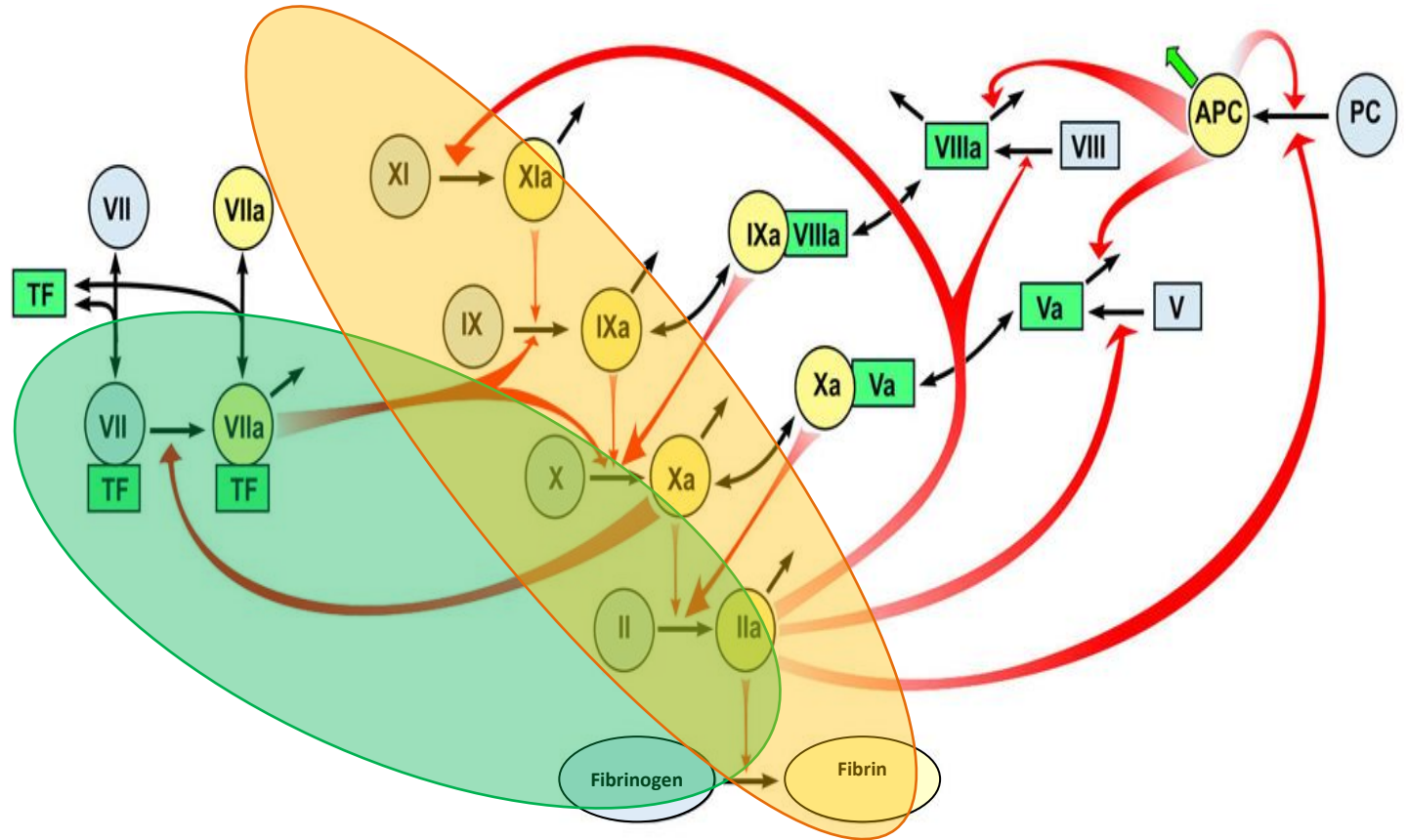
Принцип «классической» детекции параметров свертывания, рутинные тесты (АЧТВ, МНО, ТВ и пр.)



Тесты свертывающей системы крови

A4TB

MHO



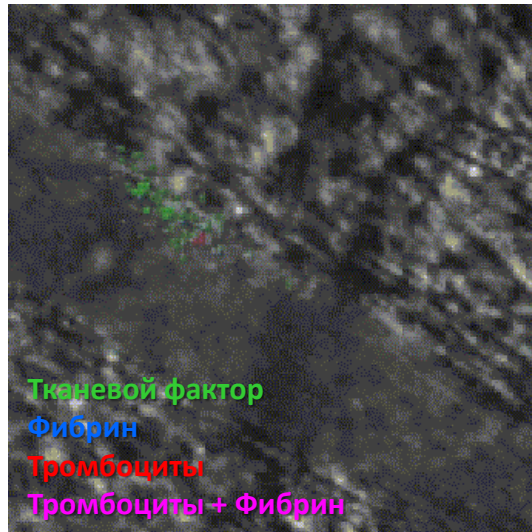
Тромбодинамика



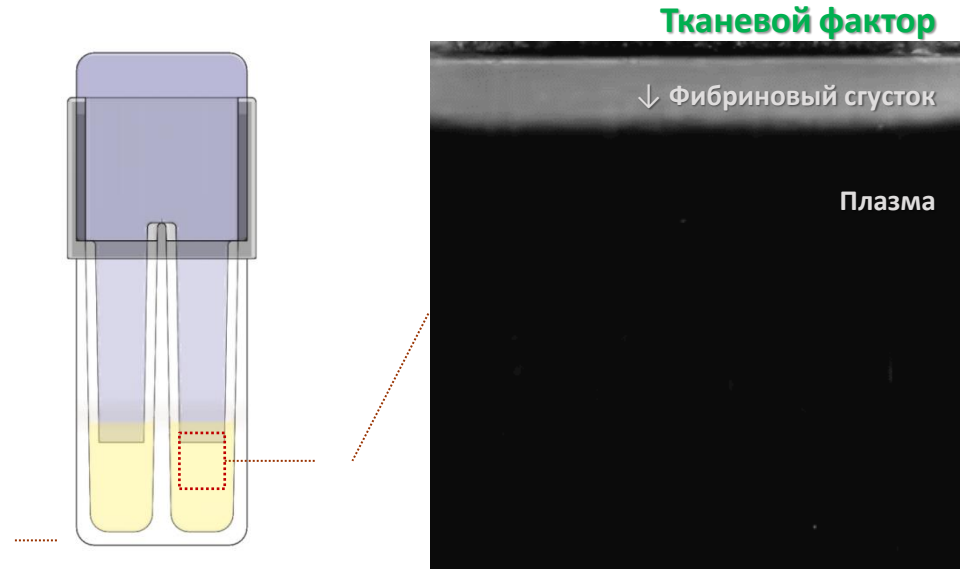
Регистратор Тромбодинамики Т-2

Принцип теста Тромбодинамика

Falati et al., Nature medicine, Vol 8, №10, 2002



Рост тромба
in vivo



Тест
Тромбодинамика

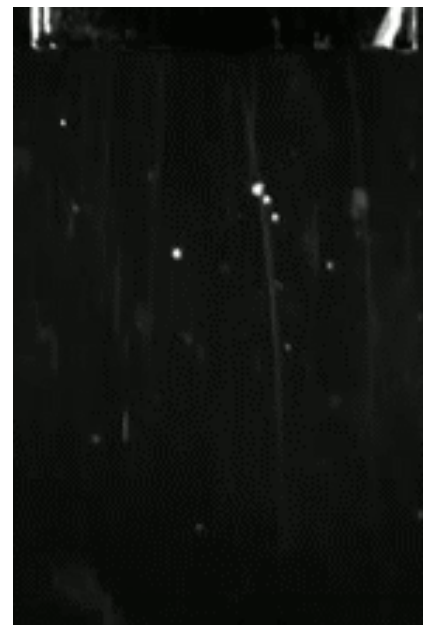
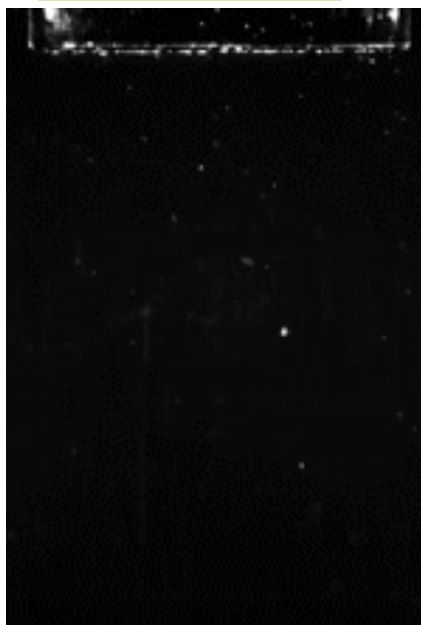
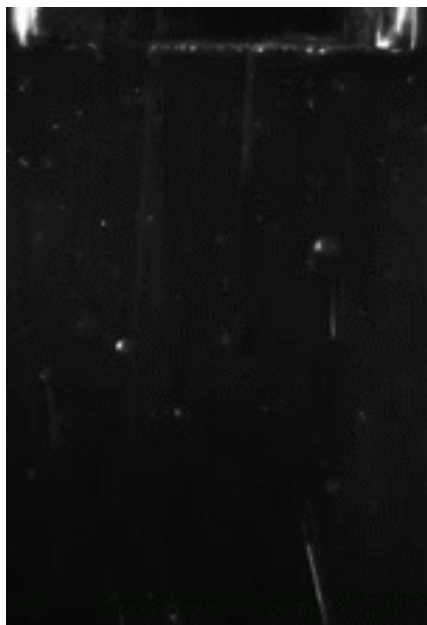
Имитация повреждения сосудистой стенки
Визуализация свертывания

Тромбодинамика

Гипокоагуляция

Норма

Гиперкоагуляция



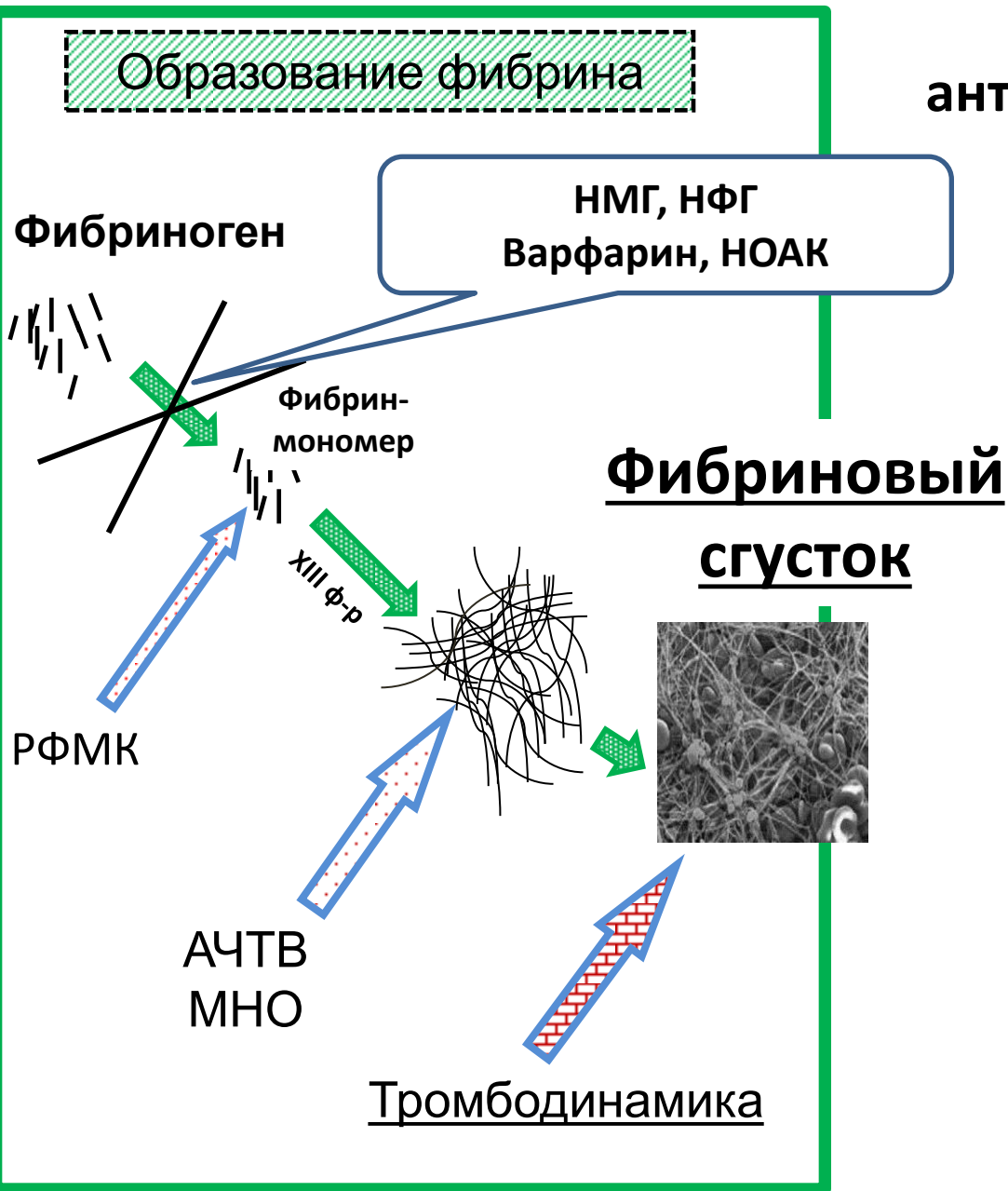
***V скорость
уменьшается***

***V скорость
увеличивается***



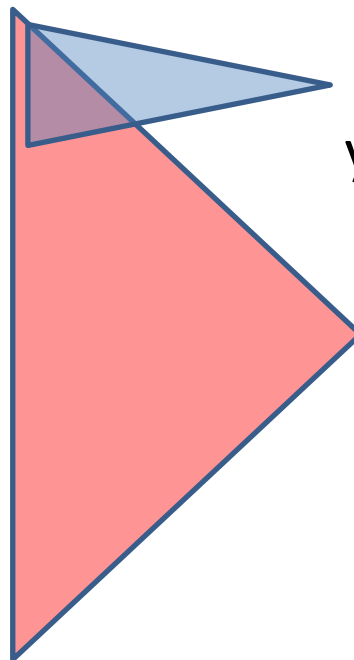
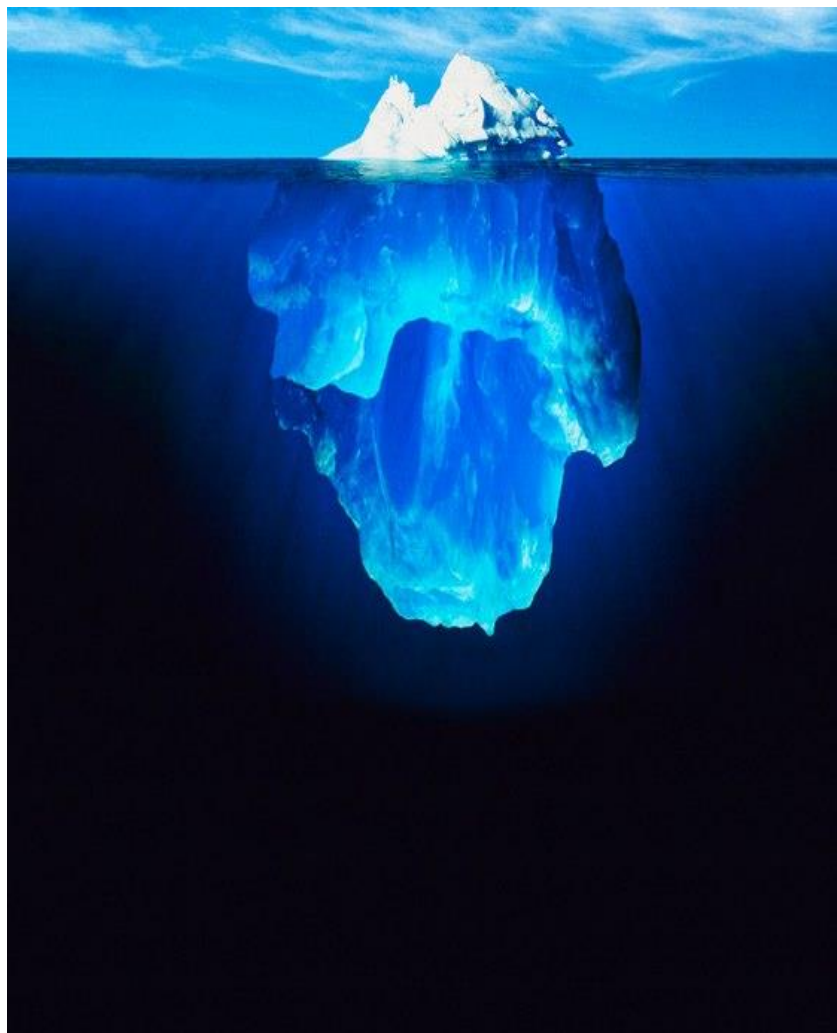
Что «говорят» тесты гемостаза ?

во время
антикоагуляционной терапии



Регистрация
снижения
потенциала
свертывания

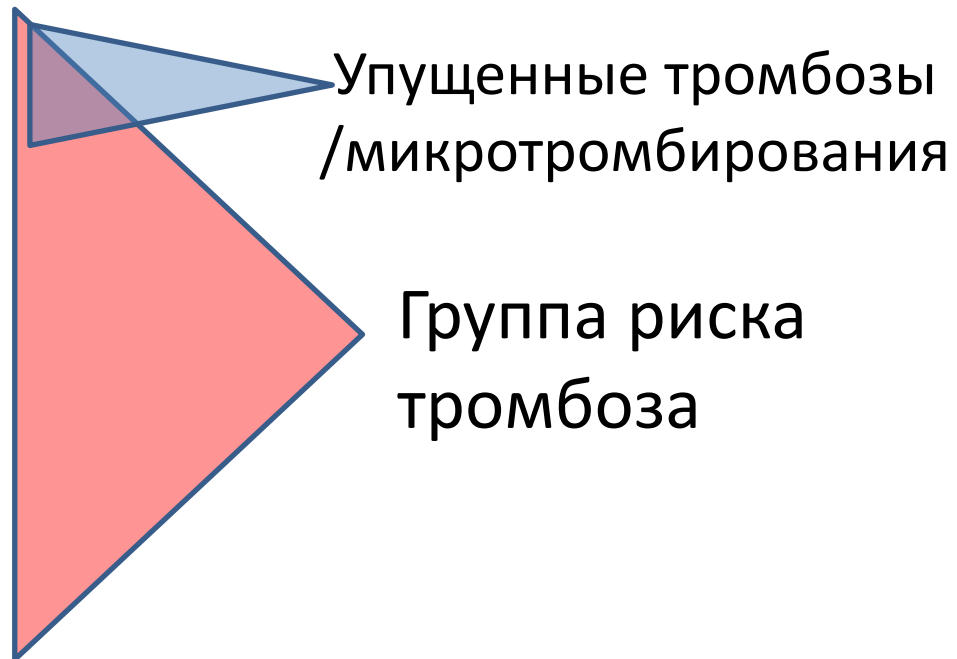
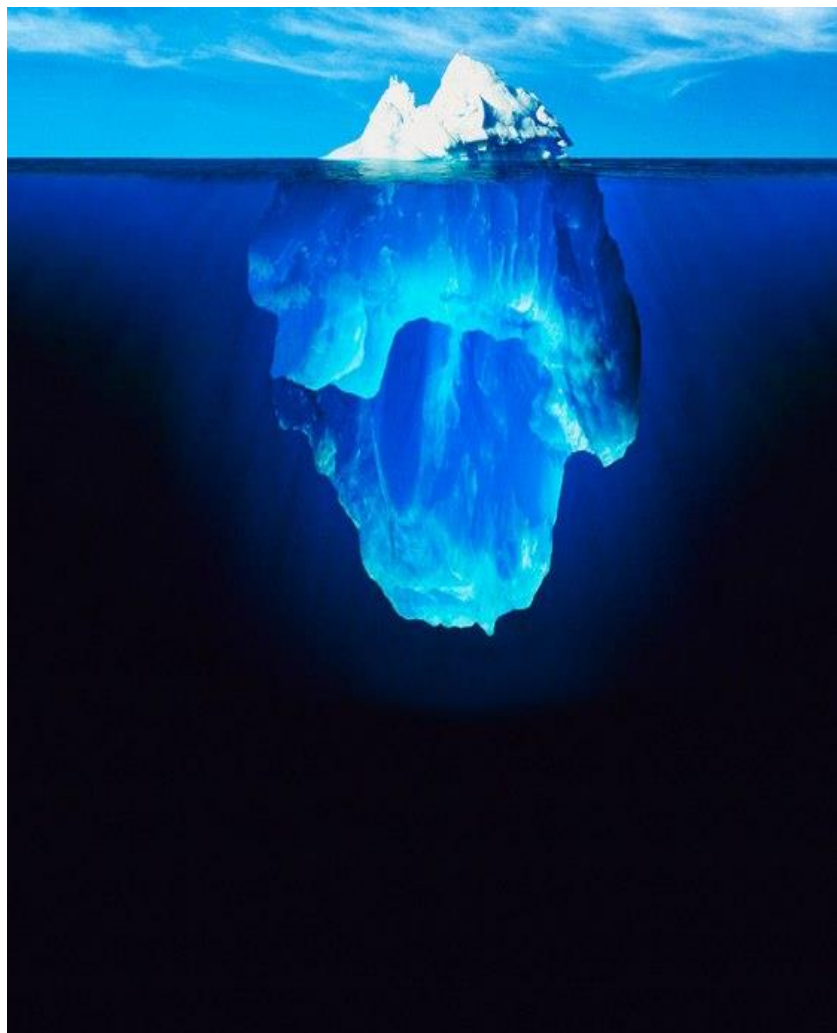
Эффект айсберга



Тромбирование,
увеличение фибрина

Недостаточный
эффект
антикоагулянта

Эффект айсберга



Что «говорят» тесты гемостаза ?

после произошедшего
тромбирования

Регистрация растворения
упущенного тромба
/микротромбов

Лабораторные тесты системы гемостаза

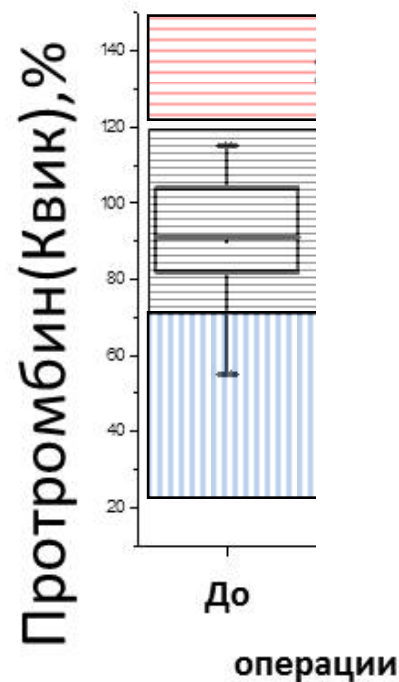
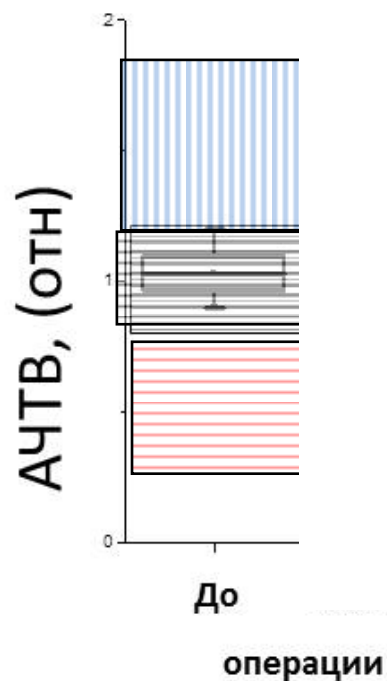
-Тесты с чем их едят ?

Книга о вкусной и здоровой
лабораторной диагностике
2015г.

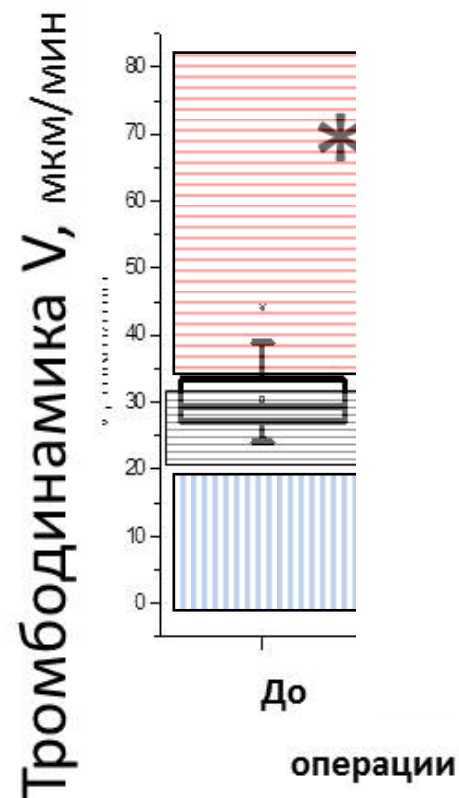
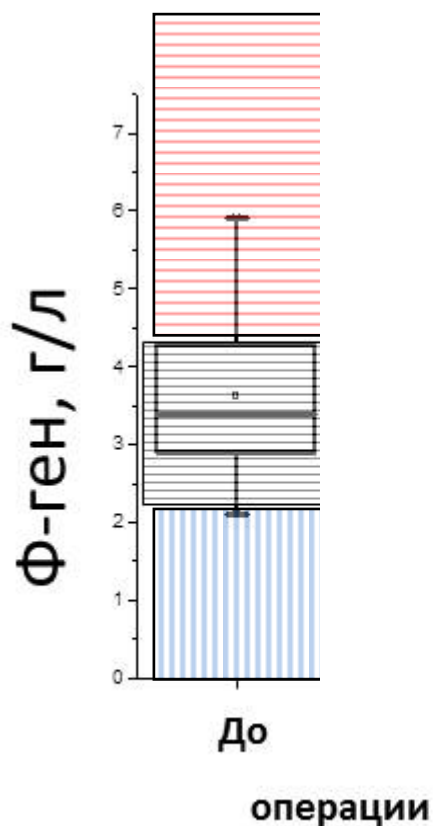
**..... или о том как важно
правильно выбрать нужный тест**

**ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД
ПОСЛЕ ПРОТЕЗИРОВАНИЯ
ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА**

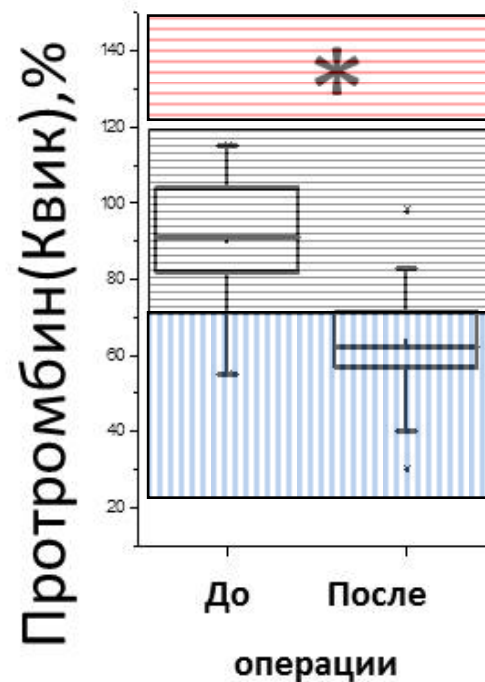
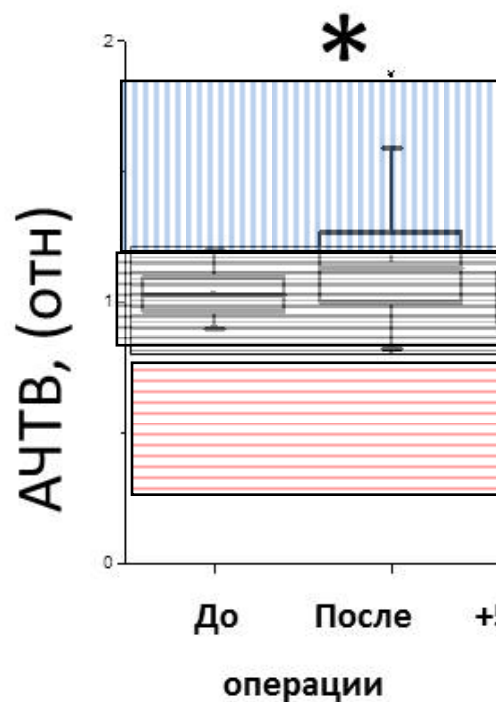
Эффект операции и НМГ протезирование тазобедр. сустава



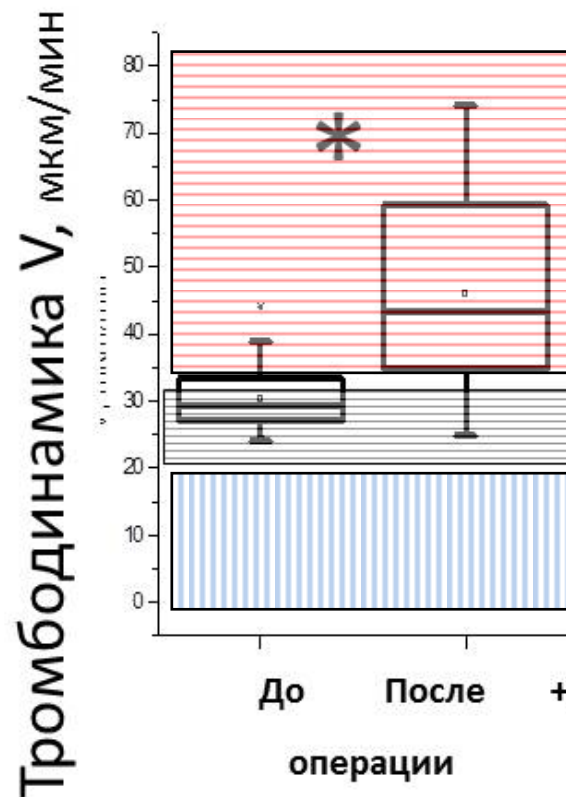
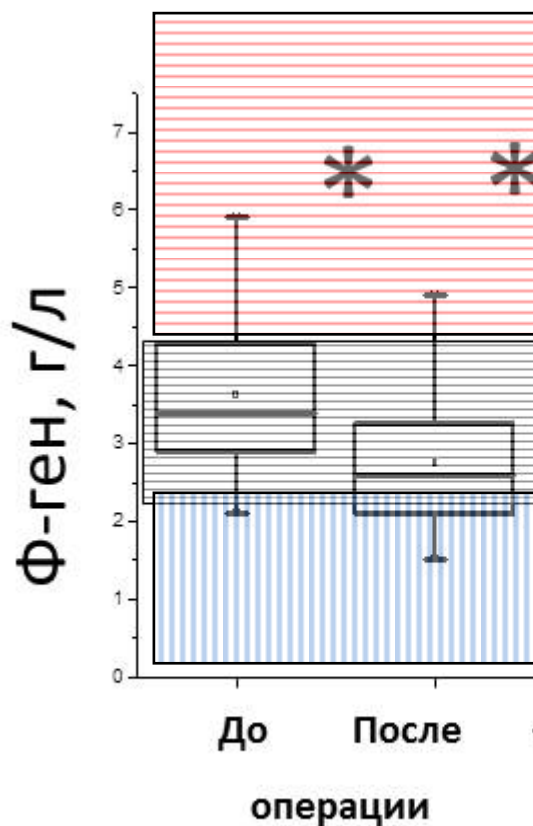
Эффект операции и НМГ протезирование тазобедр. сустава



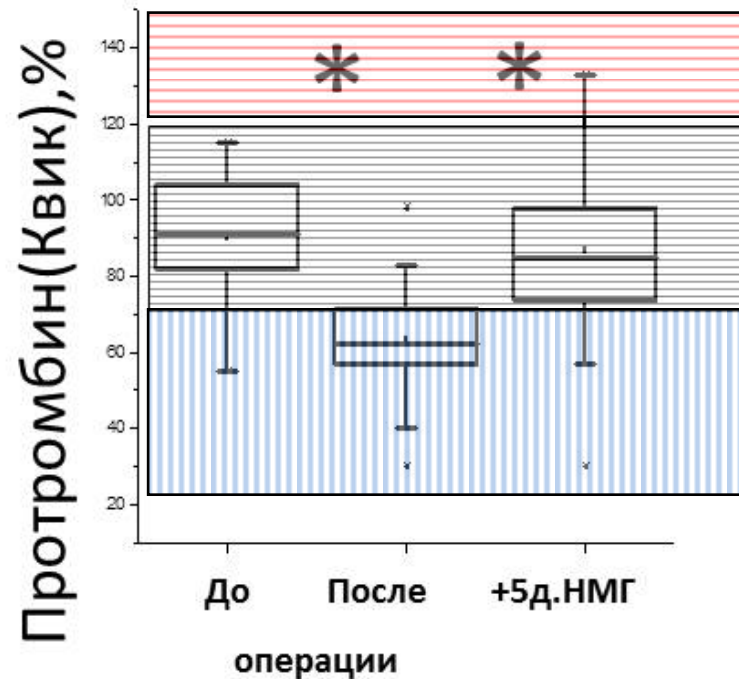
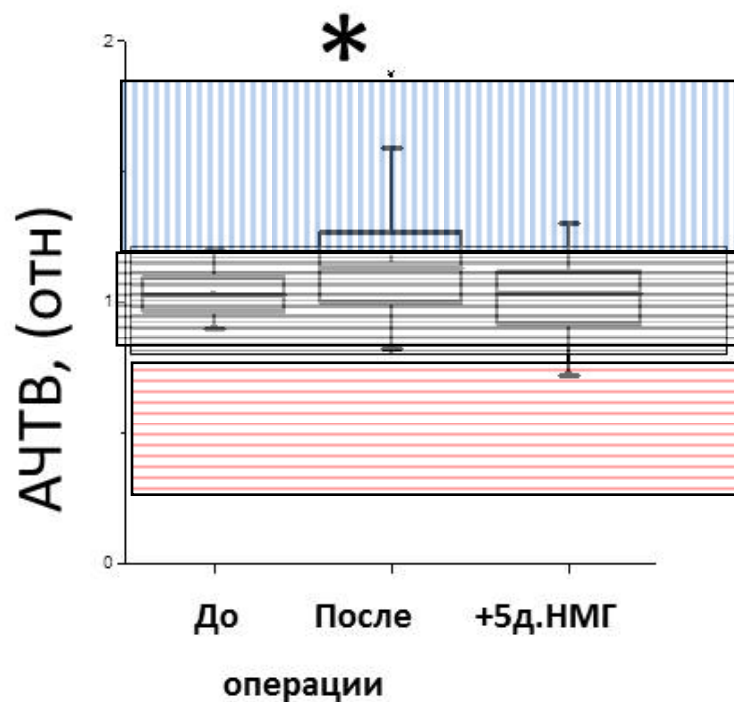
Эффект операции и НМГ протезирование тазобедр. сустава



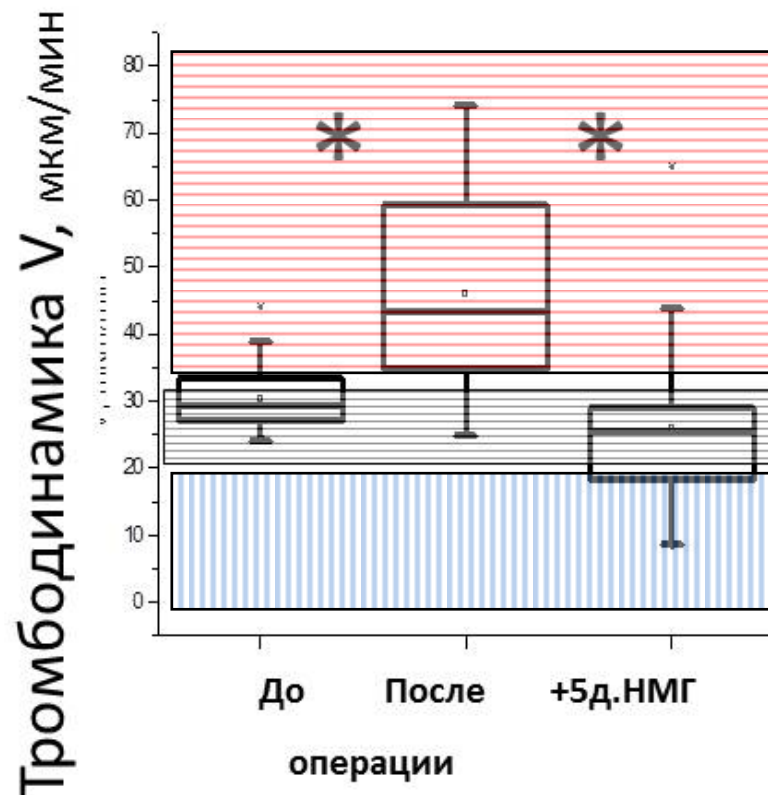
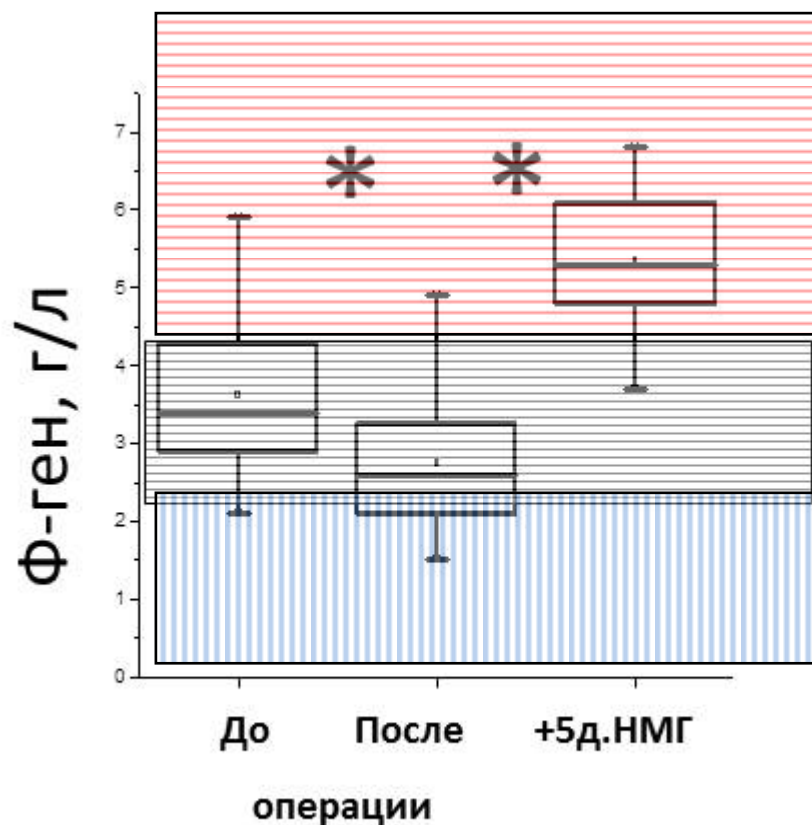
Эффект операции и НМГ протезирование тазобедр. сустава



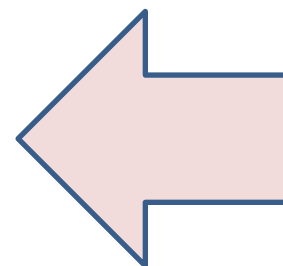
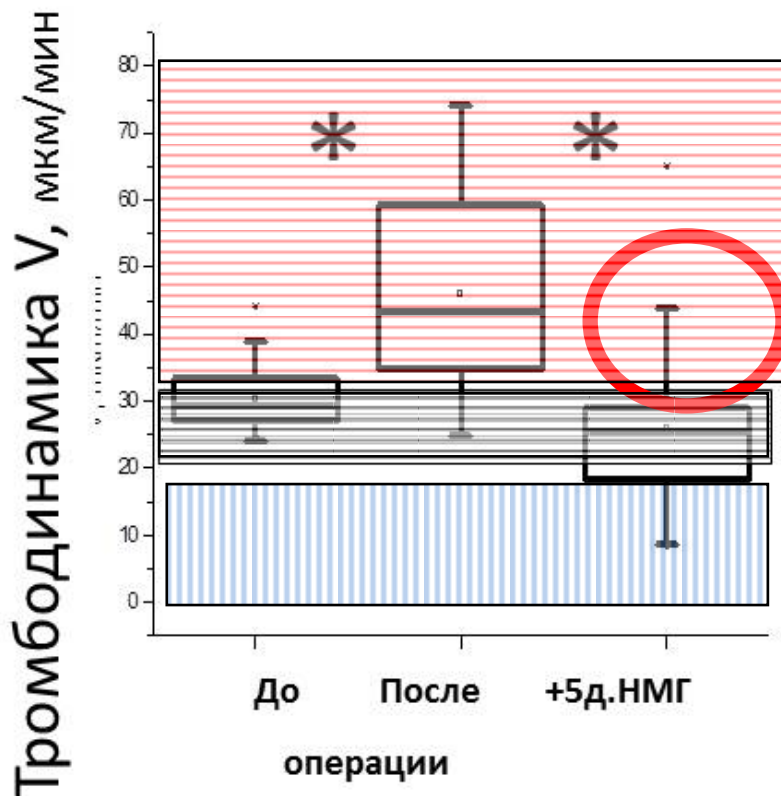
Эффект операции и НМГ протезирование тазобедр. сустава



Эффект операции и НМГ протезирование тазобедр. сустава



Эффект операции и НМГ протезирование тазобедр. сустава



Группа
отсутствия
эффекта
НМГ

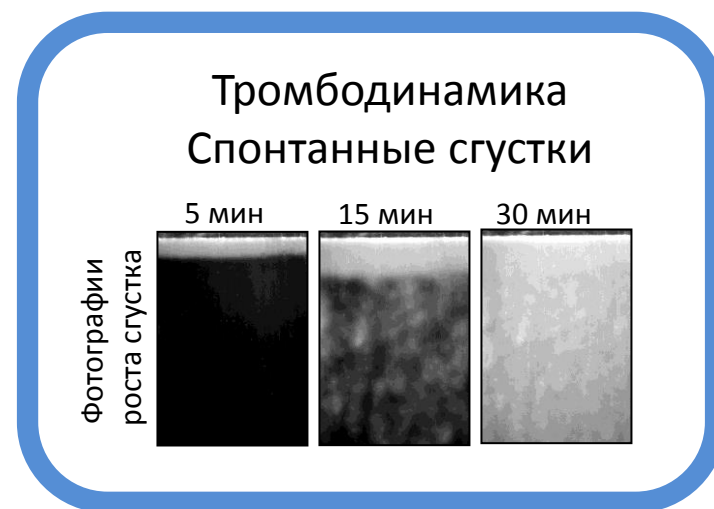


ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ С ТГВ

Пациент с рецидивом ТГВ на фоне терапии варфарином

Коагулограмма		
	АЧТВ, ед.	МНО, ед.
норма	0.8-1.2	0.8-1.14
<u>Пациент</u>	1.67	9.9

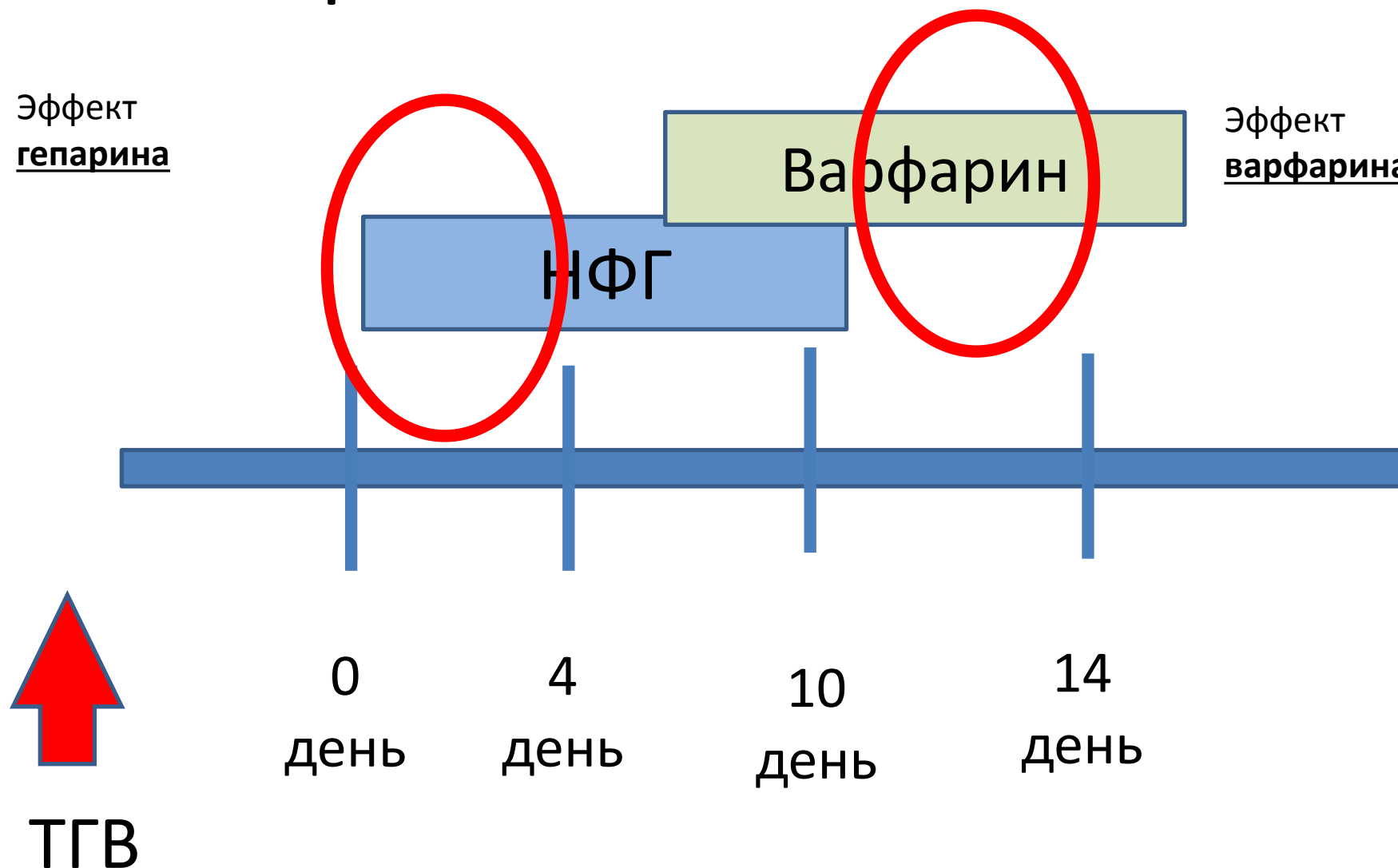
Тромбодинамика	
	Скорость роста сгустка V, мкм/мин
норма	22-30
<u>Пациент</u>	38



Терапия больных с ТГВ

Эффект
гепарина

Эффект
варфарина



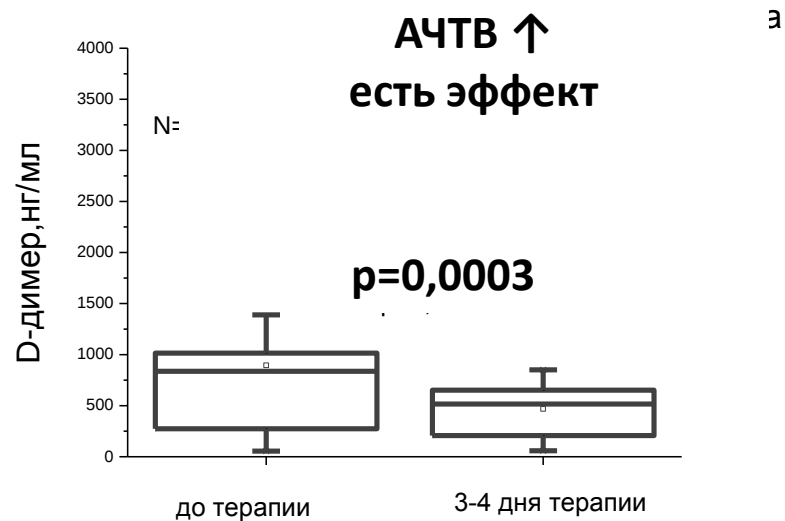
Эффект НФГ

- АЧТВ ↑
- Скорость роста сгустка V ↓

Оценка эффекта
через 2 часа после первой инъекции

- Сопоставление с динамикой
растворения фибриновых масс
-к 4 дню терапии

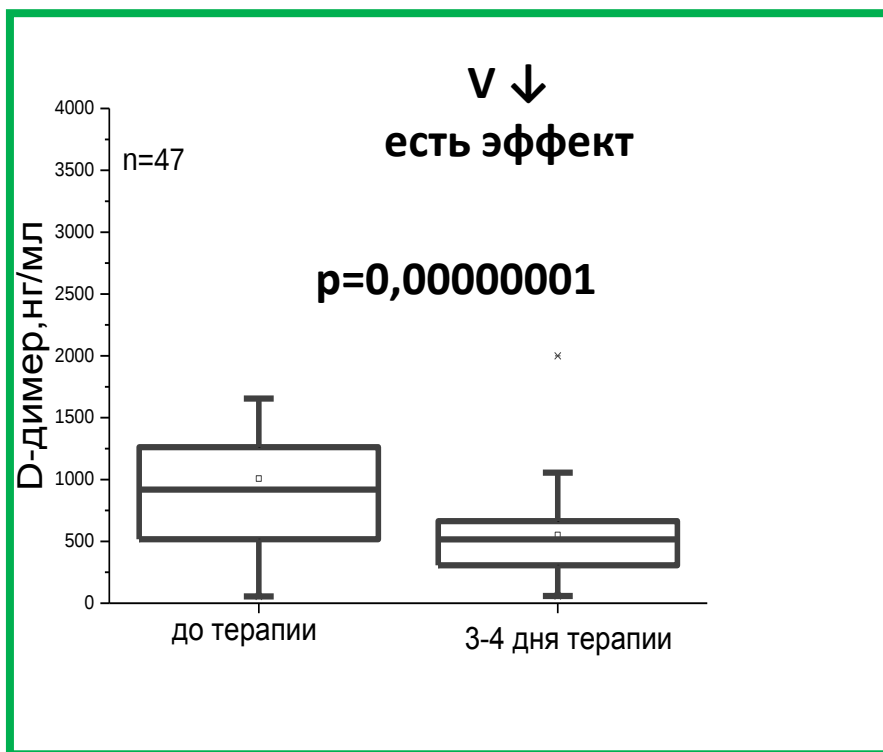
Группы наличия/отсутствия эффекта НФГ по АЧТВ



Группа эффективной терапии

Группу риска выделить не удалось

Группы наличия/отсутствия эффекта НФГ по Тромбодинамике



Группа эффективной терапии

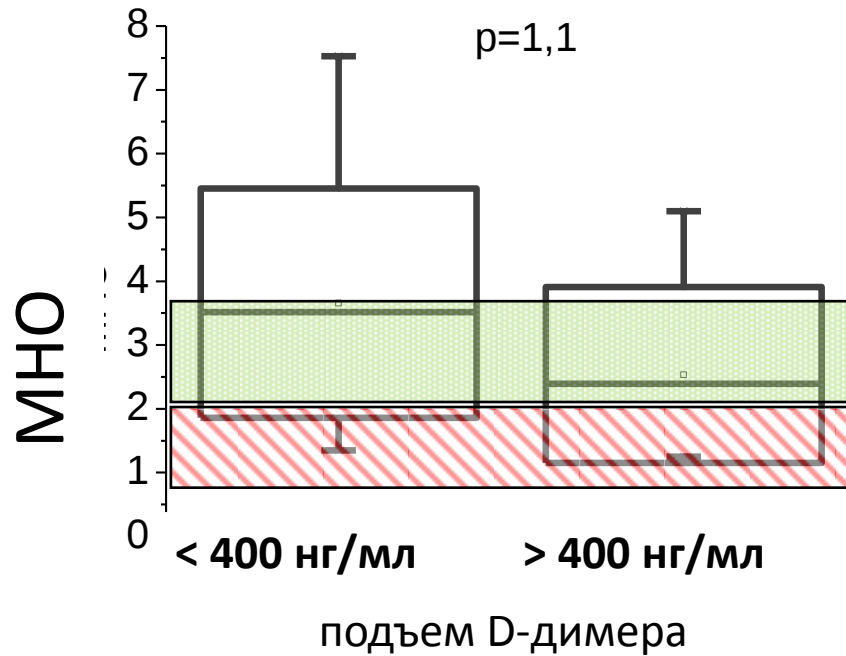
Достоверное выделение группы риска
недостаточного эффекта НФГ

Эффект варфарина

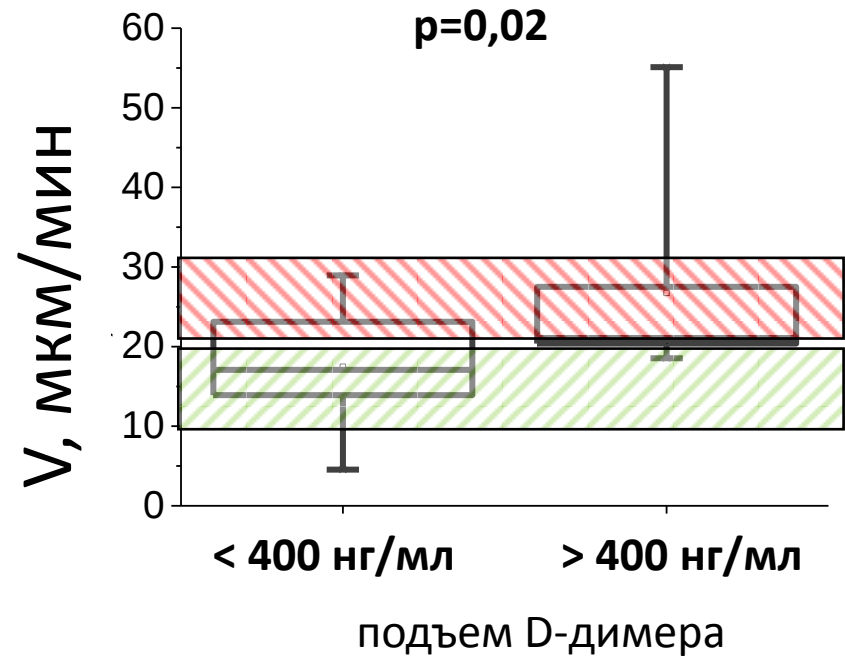
- МНО ↑
- Скорость роста сгустка $V \downarrow$
- Оценка эффекта
на 7 день терапии варфарином
- Сопоставление с динамикой
растворения фибриновых масс

Характеристики групп больных с рецидивом повышенного образования фибрина и без

МНО



Тромбодинамика

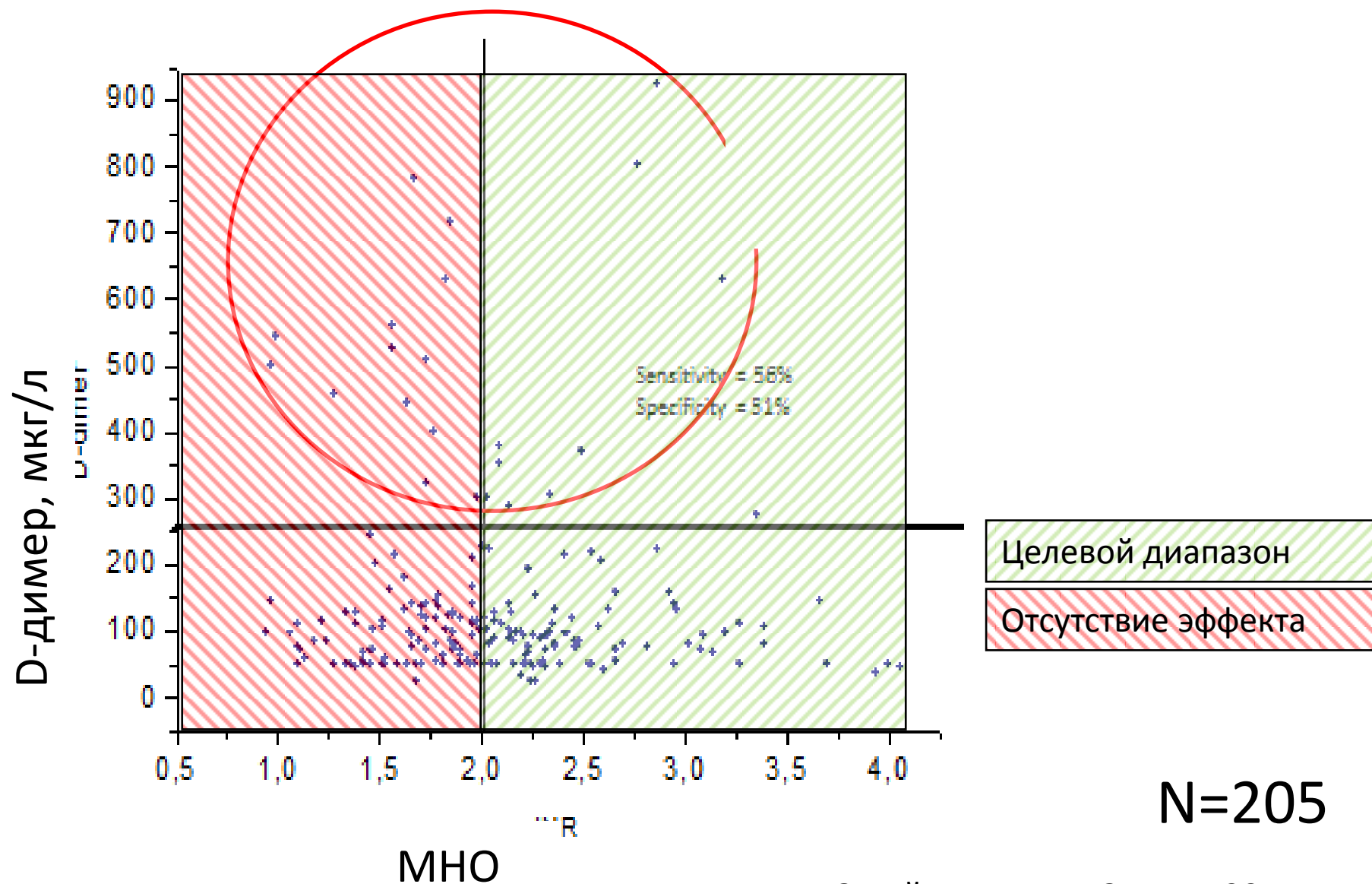


Целевой диапазон

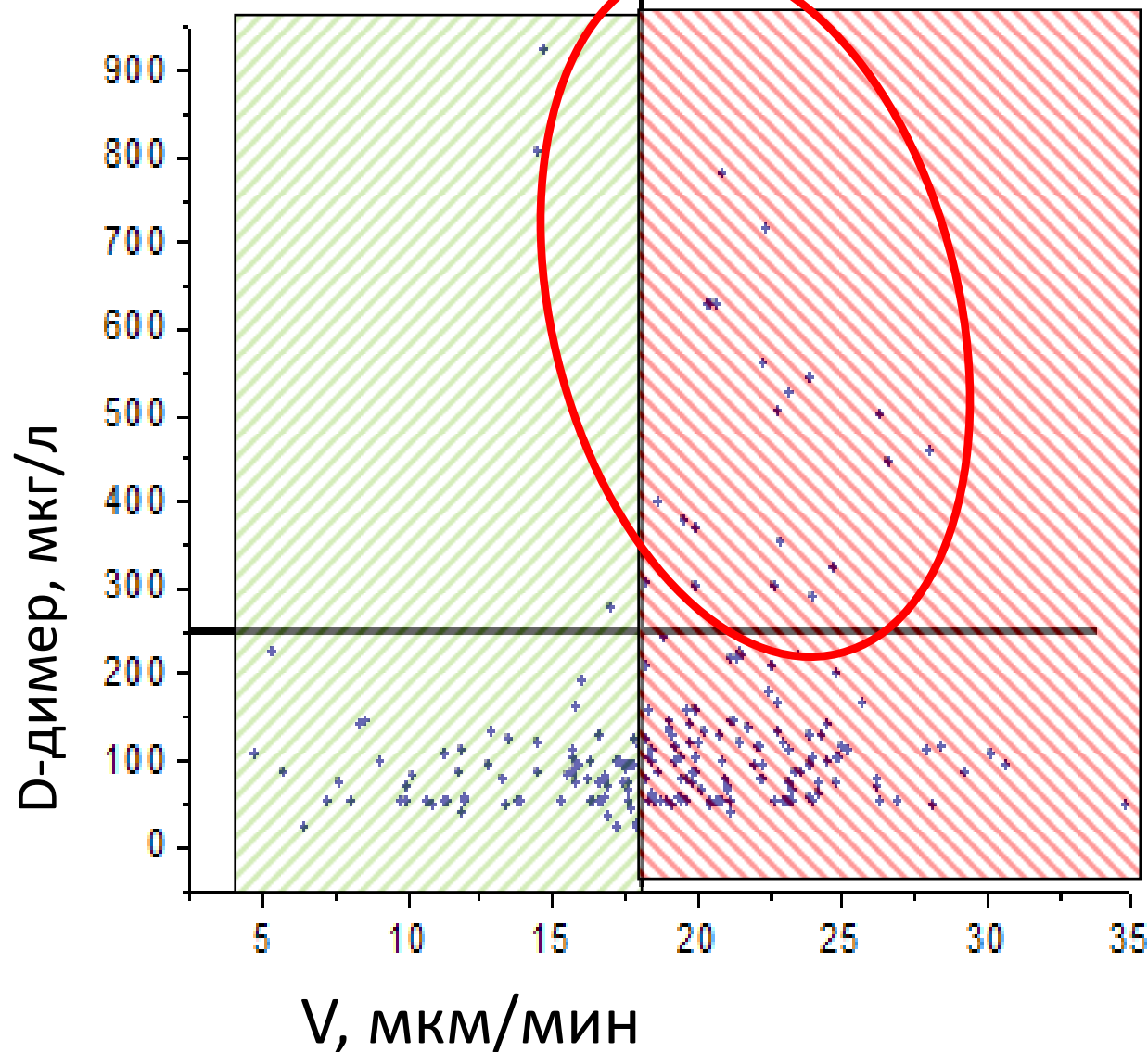
Отсутствие эффекта

Терапия больных с мерцательной аритмией

Выделение группы с микротромбированием



Выделение группы с микротромбированием



Целевой диапазон

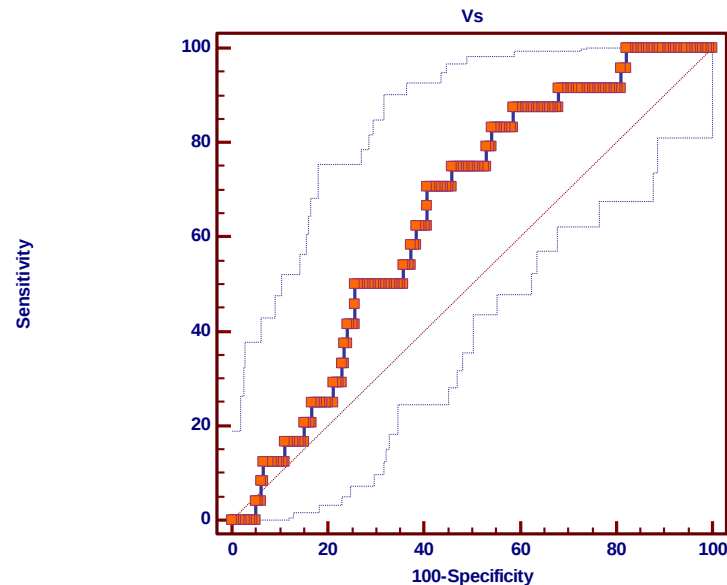
Отсутствие эффекта

N=205

Выявление группы с повышенным фибринообразованием (D-dimer>250 нг/мл)

ROC-анализ для V

Positive predictive value (%)	19,1
95% CI	11,99 to 28,2
Negative predictive value (%)	93,7 %
95% CI	87,9 to 97,2
Area under the ROC curve (AUC)	0,65
Youden index J	0,3



Cutoff $V < 19,9$

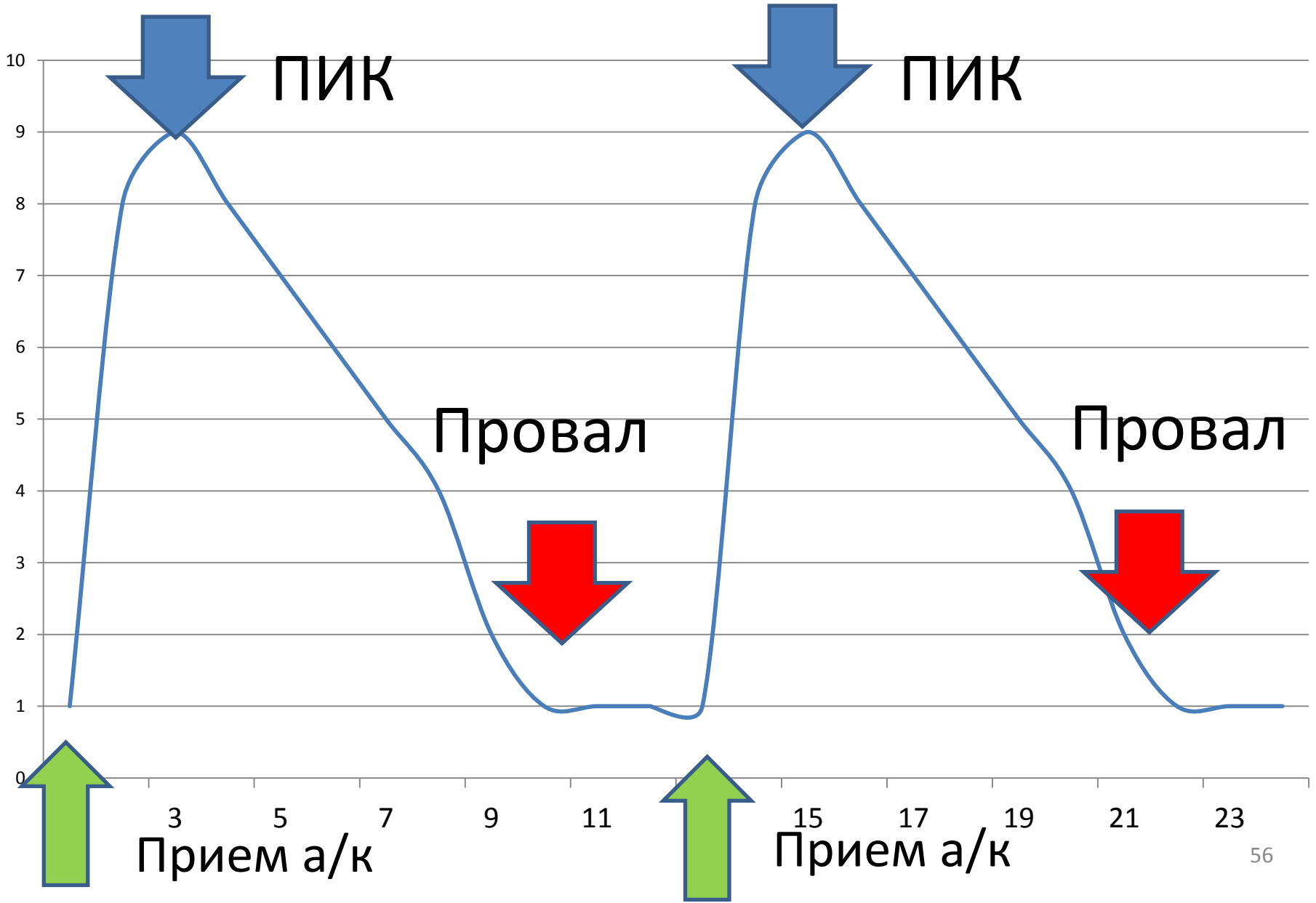
<u>Предсказательная способность теста</u>	<u>93,7 %</u>
---	---------------

N=205

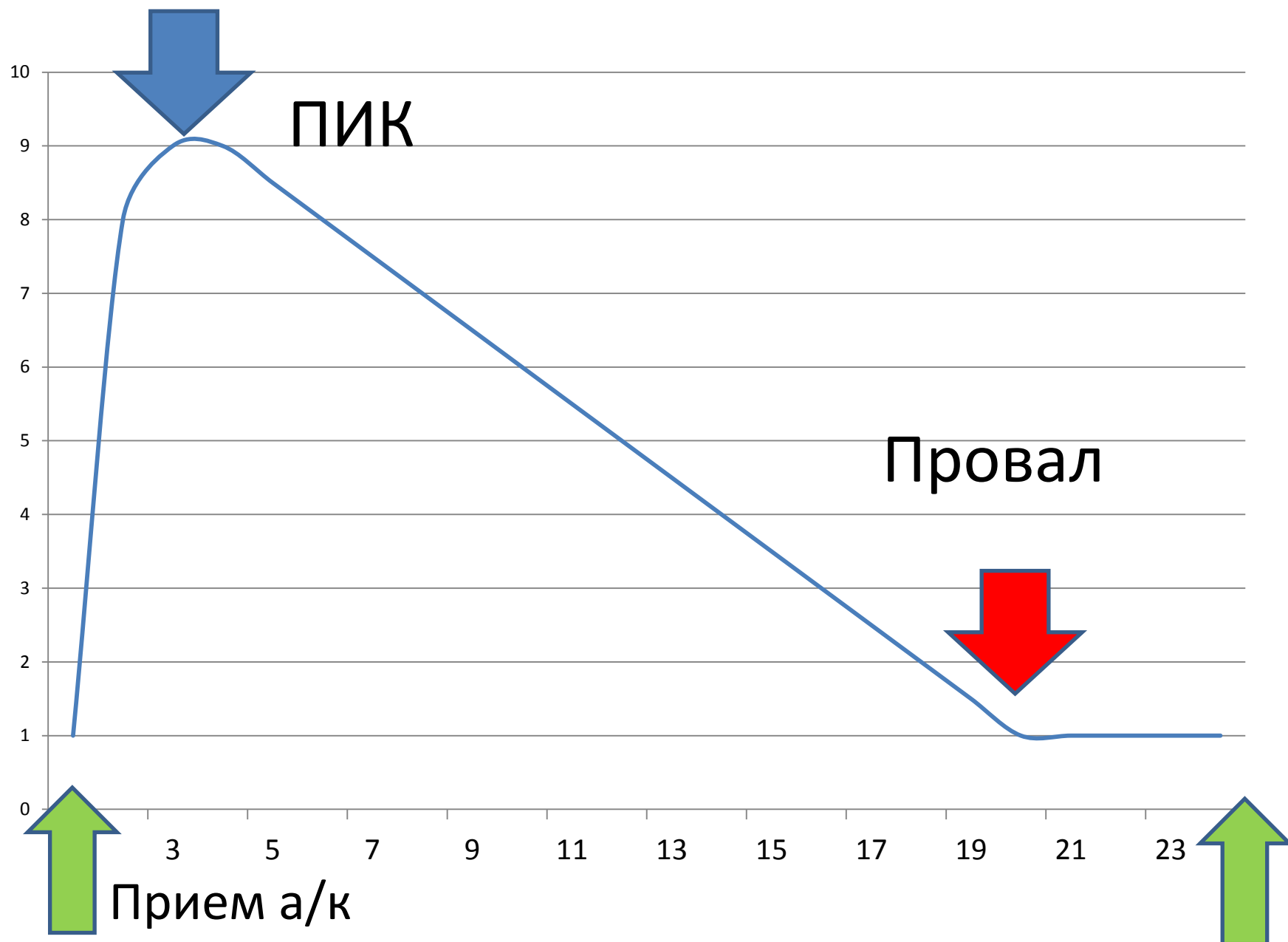
Вопрос № 3

Когда выполнять
тестирование?

«Профиль» эффекта антикоагулянта



«Профиль» эффекта антикоагулянта



«Профиль» эффекта антикоагулянта



Вопросы контроля а/к терапии

И ОТВЕТЫ

- Кого?
 - Группу риска
- Какой тест ?
 - Тест который МОЖЕТ оценка баланса между про- и анти- влияниями
- Когда?
 - На пике действия а/к
 - риск кровотечения
 - На «хвосте» действия а/к
 - риск тромбоза

Выводы

- Лабораторная оценка эффекта ЛЮБОГО антикоагулянта
 - основа обеспечения эффективности и безопасности а/к терапии
- Предварительное выделение групп риска тромбоза - Шкалы для оценки риска
- Итоговая оценка эффекта антикоагулянта
 - Чувствительные тесты гемостаза

Выводы

- Вопросы пре-аналитики и пост-аналитики контроля а/к терапии
 - «первый камень в основании...»
- Спасение больного –
дело рук
ЛАБОРАТОРИИ !

Medica mente,
non medicamentis

