

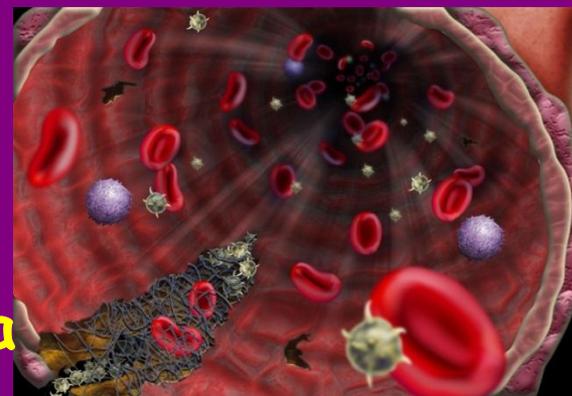


ОДЕССКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Антифосфолипидный синдром (АФС): как улучшить исходы?



проф. Галич С.Р.
Одесса
26 марта 2015 года





**Первая
беременность!!!**
Доношенный ребенок
Диагноз: АФС , ЗВУР
Лечение с 34 до 37
недель:
Клексан+Аспекард+П
ентасана сульфат

**Множественные
геморрагические
некрозы**





**Самоампутация
пальчиков**

Афибриногемия!!



Ятрогенное осложнение ненужной медикаментозной терапии при беременности!!!

АФС...Что это?

Лабораторные

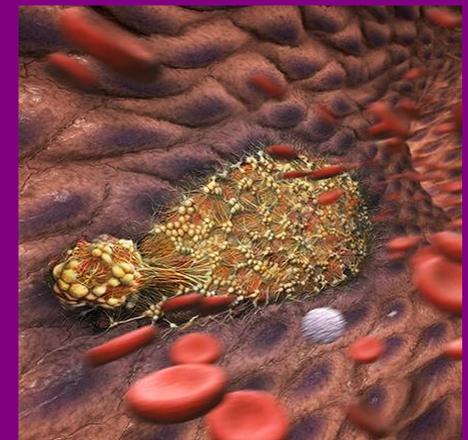
- симптомокомплекс аутоиммунных нарушений, характеризующийся наличием в плазме крови АФЛ-АТ и определёнными клиническими проявлениями (тромбозы, акушерская патология, тромбоцитопения, неврологические нарушения и др.)

КЛИНИКА

В отечественной практике – нередко расхожий диагноз на основании отклонения лабораторных показателей...

Антифосфолипидные антитела (АФА):

- Волчаночный антикоагулянт (LA)
 - Антикардиолипиновые антитела (aCL)
 - Антитела к β_2 – гликопротеину-1 ($a\beta_2$ -GP1)
- класса IgM или IgG



Антифосфолипидные антитела

- повреждают мембраны ТЦ и клеток эндотелия
- подавляют активацию ферментных комплексов свертывания крови на ФЛ поверхностях (ТЦ, ЭНТ)
- снижают антикоагулянтный потенциал ЭНТ:
 - ↓ синтеза тромбомодулина и Pgl_2 ,
 - нарушение инактивации тромбина,
 - нарушение активации ПрС и ПрS,
 - нарушение связывания АТ III - гепарина,
 - ↑ PAI-1 и угнетение фибринолиза.

РЕЗУЛЬТАТ: *тромбофилия in vivo* (стаз, тромбозы малых и средних вен и артерий, тромбоэмболия) и *гипокоагуляция in vitro*.
Кровоточивости нет !



Эпидемиология:

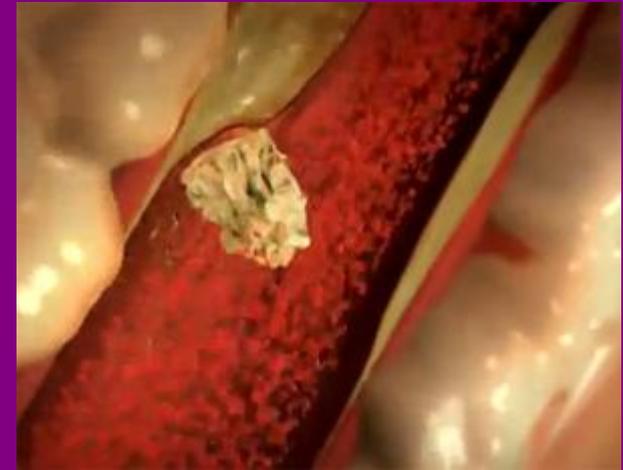


- АФС встречается в 2-5% случаев
- Чаще – **у женщин** (первичный 4:1, вторичный – 7:1)
- Среди пациенток с **привычным невынашиванием** беременности - 27-42%
- Основным осложнением являются тромбозы
- Тромбоэмболические заболевания - 10-15% вследствие АФС
- 1/3 инсультов у молодых лиц (без доказанной этиологии) развиваются вследствие АФС

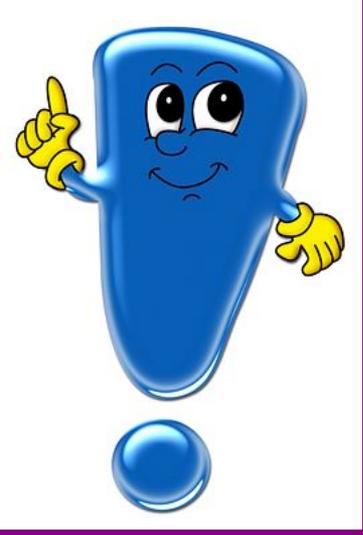
Проблема существует во всем мире!!!

Основное клиническое проявление АФС – тромбозы:

- **Венозные тромбозы** - чаще, чем артериальные (преимущественно - **ТГВ голеней**)
- **Артериальные тромбозы** чаще встречаются в **церебральных сосудах**



Тромбозы заподозриваются клинически, обнаруживаются инструментальными методами (доплер)!!!



ФАКТОРЫ РИСКА... но НЕ диагноз!!!

- **Генетическая предрасположенность**
- **Наличие хронической бактериальной и/или вирусной инфекции**
- **Онкологическое заболевания**
- **СКВ, аутоиммунные тиреоидиты, ТЦПП и др...**

Диагностические критерии АФС

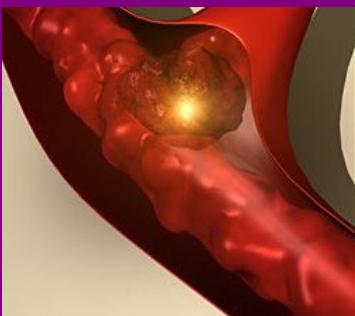
(критерии Sapporo 1999, адаптированные 2006)

– Клинические:

- сосудистые тромбозы
- патология беременности

– Лабораторные:

- волчаночный антикоагулянт
- антикардиолипидные антитела класса IgG или IgM
- антитела к β_2 гликопротеину-1 класса IgG или IgM

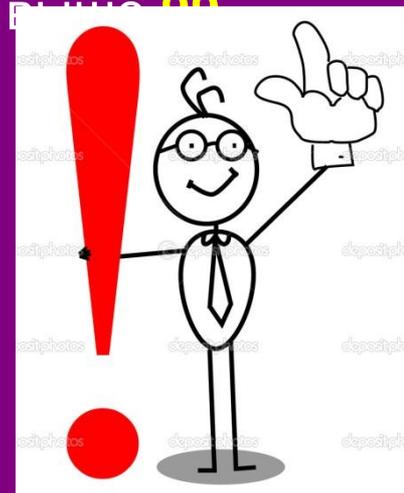


Последний пересмотр критериев АФС: Сидней, 2006

Любой из трех компонентов, определяемый на протяжении **не менее 12 недель** после клинических проявлений:

- **ВА** должен определяться не менее **2х раз** на протяжении 12 недель
- **IgG или IgM к кардиолипину (КЛ)** - не менее **2х раз** в течение не менее **12 недель** в концентрациях выше **40 GPL/мл** или **40 MPL/мл** либо **выше 99- го перцентиля** от нормы
- **IgG или IgM к β_2 гликопротеину** должны определяться не менее **2х раз в течение** не менее **12 недель** в концентрациях выше **99- го перцентиля** от нормы

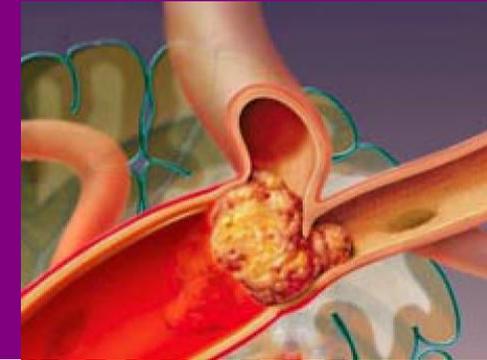
Антитела исследуются в динамике не менее 2-х раз!!!



**ПРИКАЗ МОЗ УКРАИНЫ ОТ
08.10.2007 Г. № 626**

Клинические критерии АФС: Сосудистый тромбоз

- Один или более **клинических эпизодов** венозного или артериального **тромбоза** или тромбоза мелких сосудов в любом органе, **подтвержденный объективными исследованиями** (доплер-морфология) **или**





Клинические критерии АФС: Акушерская патология

- Одна или более необъяснимая гибель **морфологически нормального плода в сроках ≥ 10 нед.**
- Одни или более **преждевременных родов морфологически нормальным плодом** в сроках < 34 недели вследствие эклампсии, преэклампсии или плацентарной дисфункции
- Три или более необъяснимых **самопроизвольных выкидышей подряд в сроках < 10 нед**
- **livedo reticulares (сетчатый рисунок кожи)**
- **Геморрагический синдром**

Лабораторные критерии:

- Повышение АКЛ АТ IgG и IgM в трех исследованиях на протяжении месяца
- Волчаночный антикоагулянт плазмы
- Тромбоцитопения
- Ложноположительная RW



А НЕ
однократно
!!!

Лабораторные критерии АФС

- Антитела к β_2 гликопротеину I класса IgG или IgM

Повышение как минимум в 2 раза и более при контроле с интервалом в 12 недель



1 клинический + 2 лабораторных
критерия -

АФС ПОДТВЕРЖДЕН

Как улучшить исходы при АФС?
Шаг 1: убедиться, что это - АФС

**«Невынашивание беременности» - приказ МОЗ
Украины от 03.11.2008 г. № 624**

Позитивный результат стандартных тестов на ВА и
АФЛ АТ (IgM и IgG) **дважды с промежутком 4—6
недель** на уровне средних или высоких титров

```
graph TD; A[Позитивный результат стандартных тестов на ВА и АФЛ АТ (IgM и IgG) дважды с промежутком 4—6 недель на уровне средних или высоких титров] --> B[Диагноз АФС]; B --> C[Лечение];
```

Диагноз АФС

Лечение

Исследования антигенов системы HLA (human leucocytes antigen) при АФС:

- У больных с АФС чаще, чем в популяции,
- встречаются **HLA: DR4, DR7, DRw53**, что свидетельствует о **возможной генетической предрасположенности** к этому заболеванию
- В литературе описаны **семейные случаи АФС** (до 2%)
- **Гипотеза: возможно** существуют две формы - спорадическая и семейная...



Типы АФС:

- **Первичный** (генетически детерминированный, идиопатический, эссенциальный) — наличие клинических и лабораторных проявлений заболевания при отсутствии фоновой аутоиммунной патологии (7—12%);
- **Вторичный** - на фоне существующих аутоиммунных (СКВ, РА, АИТ, ТЦПП), инфекционных, онкологических заболеваний (88—93%)
- **Катастрофический** (Asherson's syndrome), - внезапно возникающая и быстро прогрессирующая полиорганная недостаточность

Asherson's syndrome

- Высокая **летальность** – **50-90 %**
- Внезапное развитие **множественных тромбозов** в микроциркуляторном русле различных органов (ДВС-1 фаза)
- **ДВС и ССВО** – в 15-20 %



Вторичное, потенциально летальное состояние

Серонегативный АФС:

КЛИНИКА тромбозов при отсутствии АФЛ АТ

Потребление больших количеств ауто АТ

Измерение АКЛ АТ и АТ к бета-2-гликопротеину через 3 недели

Положительный

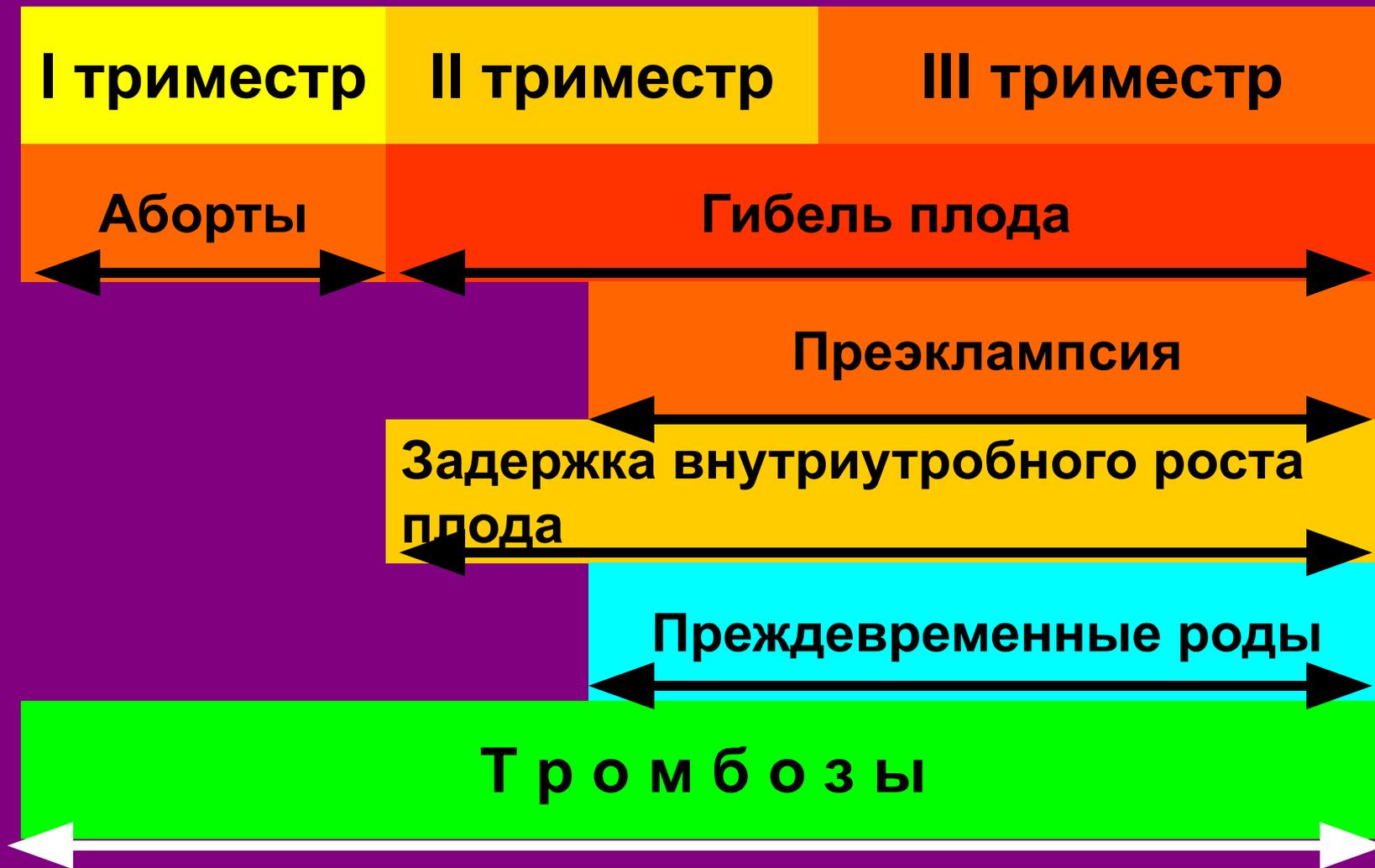
Сомнительный

Отрицательный

Диагноз АФС+
Лечение

Обследовать на другие генетические
дефекты гемостаза

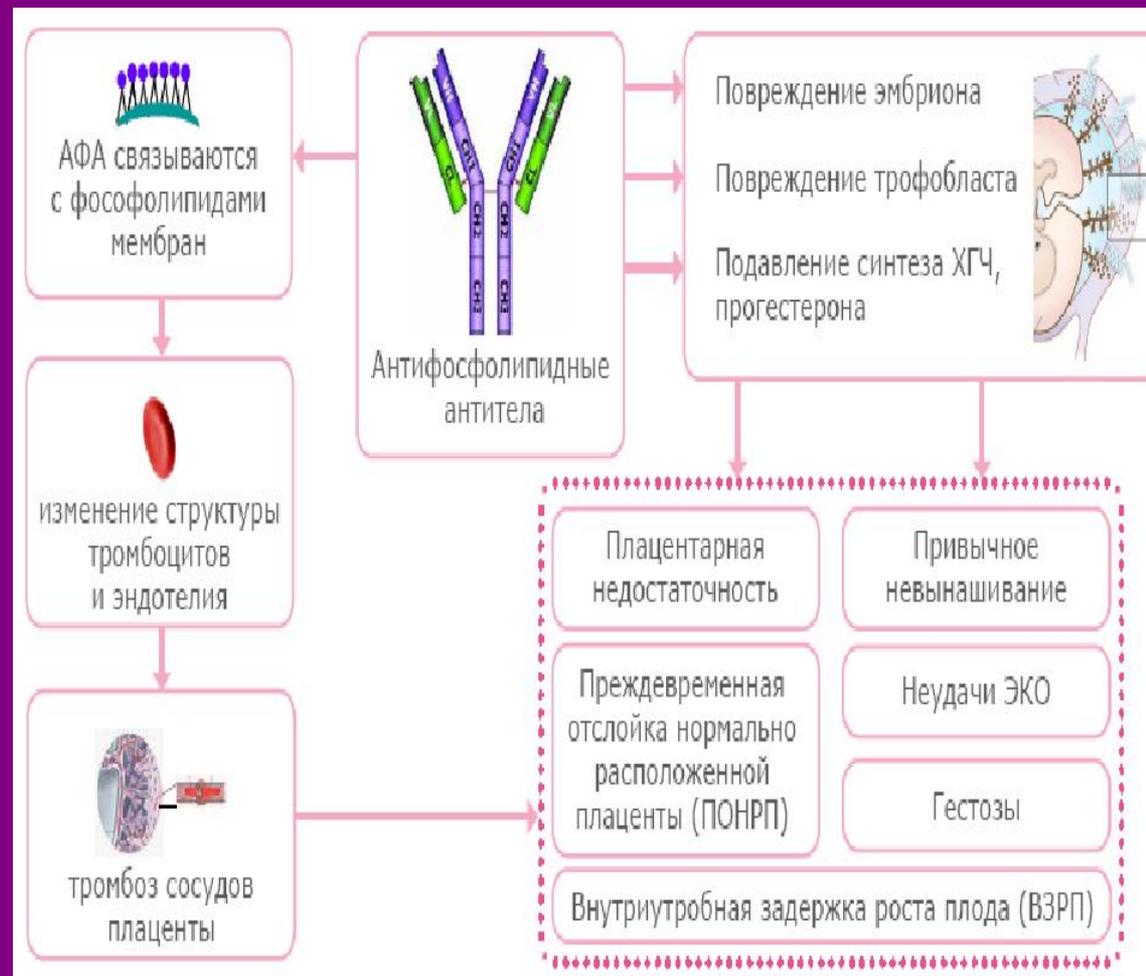
Акушерские проявления АФС



Причины акушерской патологии при АФС:

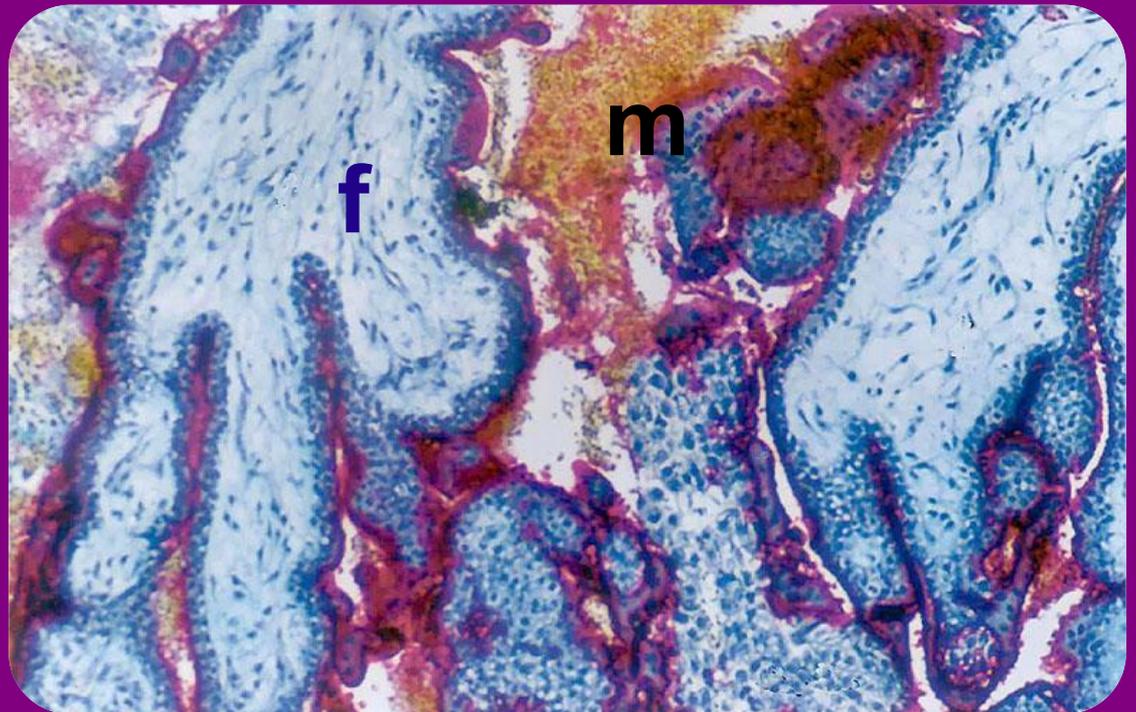
 **Тромботические, связанные с нарушениями гемостаза**

 **Нетромботические эффекты АФА**



Морфологическая мишень при АФС – ворсины хориона...

22 день



Обеспечение имплантации – плацентации...

Как улучшить исходы при АФС?
Шаг 2: прегравидарная подготовка

**ПРЕГРАВИДАРНОЕ
ОБСЛЕДОВАНИЕ &
ПРЕГРАВИДАРНАЯ
ПОДГОТОВКА:**



ACCP Guidelines небеременные

- **Лечение венозного тромбоза** у пациентов с АФЛ-АТ:
 - **Рекомендовано** ... целевое значение МНО= 2.5 (**МНО в интервале от 2.0 до 3.0**) (Grade 1A). Против более интенсивной терапии. (Grade 1A).
 - Лечение на протяжении **12 мес.** (Grade 1C+).
 - Различная **антикоагулянтная терапия** (НФГ, НМГ или **антагонисты вит К - варфарин**) (Grade 2C).

МНО-международное нормализованное отношение (мониторинг антикоагулянтной терапии)



Лечение АФС у беременных

Методы лечения

Оценка

Глюкокортикоиды

-

Аспирин в малых дозах

+

Нефракционированный гепарин (НФГ)

++

НФГ + аспирин

+++

Низкомолекулярный гепарин (НМГ)

++

НМГ + аспирин

+++

Варфарин

-

Гидроксихролохин

+/-

Плазмаферез

-

Кокрановский обзор: 849 участниц

- НФГ + аспирин: уменьшение СПП на 54%
- **Оптимальная доза НФГ не определена**
- **Иммуноглобулин и преднизолон - прерывание беременности, гестационный диабет, реанимация новорожденных... **НО****

При вторичном АФС (СКВ, ТЦПП) – преднизолон показан...

ACCP Guidelines: Pregnancy and aPL

Проявления	Рекомендации	Grade
АФЛ АТ без предшествующих эпизодов ВТЭ или прерывания беременности	Наблюдение, или минимальные дозы НФГ, или НМГ и/или аспирин	2C
АФЛ АТ + тромбозы анамнезе	Высокие дозы НФГ, НМГ плюс низкие дозы аспирина	1B 

Приказ МОЗ Украины от
03.11.2008 г. № 624 - **комбинированная терапия АФС
при беременности:**

Аспирин 75 мг сутки

- **Начало терапии АФС: положительный тест на беременность**
- **Конец терапии АФС: срок родов**
- Малые дозы аспирина – потенцирование действия гепарина, предотвращение гиперкоагуляции
- **Доказательная база: сочетание аспирина с гепарином – повышение эффекта терапии (75 %) в сравнении с монотерапией аспирином (45%)**



Условия терапии АФС НМГ при беременности:

- Начало терапии: регистрация СБ при УЗИ
- Окончание терапии: 34 недели
- Контроль **уровня тромбоцитов** еженедельно на протяжении 1-3 недели, затем каждые 4—6 недель
- **При тромботическом анамнезе – до родов и после родов...**

Фармакологический профиль низкомолекулярных гепаринов

LMWH	Anti-FXa:IIa ratio	M.w. (Da)	Half-time (h)	Generation
ЦИБОР (бемипарин)	8:1	3600	5,2-5,4	2
Дальтепарин	1.9 - 3.2 : 1	6000	2,3-2,8	1
Эноксапарин	3.3 - 5.3 : 1	4500	4,0-4,4	1
Надропарин	2.5 - 4 : 1	4300	3,7	1
Ревипарин	4.4 : 1	4400	2,5-4,0	1
Тинзапарин	1.5 - 2.5 : 1	6500	3,0	1

Planès A. Review of bemiparin sodium – a new second-generation low molecular weight heparin and its applications in venous thromboembolism. *Expert Opin.Pharmacother.* 4(9), 1551–1561 (2003).

Primum no nocere!!!



Primum non nocere
First, do no harm!

“The greatest danger the world is facing from health professionals is the pressure to investigate, prescribe and intervene in non existing or futile clinical disorders and diseases”

Primum non nocere , has now distorted

Now it seems to suggest

“We can do as much harm, as long as it is scientific”

www.drsvenkatesan.com

Как улучшить исходы при АФС?

Шаг 3: терапия при беременности – НМГ+аспирин

Сочетание с другими ЛС:

- Аспирин (малые дозы)
- Прогестерон
- Фолиевая кислота

Профилактика ВПР НС

Как улучшить исходы при АФС?
Шаг 4: при необходимости –
поддержка прогестероном

ЭФФЕКТИВНО

Терапия
невынашивания

Профилактика ПД

Профилактика
преэклампсии



Какой гестаген назначить?

НАТУРАЛЬНЫЕ

Инъекционные формы:

Масляный раствор прогестерона 1 %
Инжеста

Пероральные формы:

Утрожестан

Интравагинальные формы:

Утрожестан
Лютеина

Крайнон гель 8 %

Сублингвальные формы:

Лютеина

СИНТЕТИЧЕСКИЕ

РЕТРОПРОГЕСТЕРОН

- Дидрогестерон

19-НОРПРОГЕСТЕРОН

- Тимегестон
- Несторон
- Номегестола ацетат
- Промегестон

17 α -ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН

- Медроксипрогестерона ацетат
- Медрогестон
- Хлормадинона ацетат
- Ципротерона ацетат

19-НОРТЕСТОСТЕРОН

- Норэтиндрон
- Норэтиндрон ацетат
- Норэтинодрел
- Линестренол
- Этинодиола диацетат
- Левоноргестрел
- Дезогестрел
- Норгестимат
- Гестоден
- Норгестрел

СПИРОЛАКТОН

- Дроспиренон

ГЕСТАГЕНЫ. РАЗЛИЧНЫЕ ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ПРЕПАРАТОВ^{1,2,3}

ПРОХОЖДЕНИЕ 2-Х
БИОХИМИЧЕСКИ
АКТИВНЫХ БАРЬЕРОВ

**Вводят через рот
(перорально)**

желудок

система воротной
вены

печень

кишечник

СИСТЕМНЫЙ
ЭФФЕКТ

**Вводят
внутримышечно**

нижняя полая вена

**Вводят под язык
(сублингвально)**

вены
лицевой

верхняя полая вена

правое предсердие и
правый желудочек сердца

через легочную артерию в легкие

левое предсердие и левый
желудочек сердца

аорта

маточная артерия

**ПРЯМОЙ ТРАНСПОРТ
В ОРГАН-МИШЕНЬ**

матка

**Вводят
вагинально**

- *Отсутствие первичного метаболизма в печени*
- *Высокая концентрация в органе мишени*

Ю.Б. Белоусов, В.С. Моисеев, В.К. Лепахин «Клиническая фармакология и фармакотерапия», Москва, «Универсум», 1993

С.М. Дроговоз, В.В. Страшный «Фармакология», Харьков, Издательский центр ХАИ, 2002

F. Cirinculcu and D. de Zeeuw, Human Reproduction Update 1999, Vol. 5, No. 1, pp. 265-272

ПРЕИМУЩЕСТВА ВАГИНАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ТАБЛЕТОК ПРОГЕСТЕРОНА прогестерон микронизированный 50 мг №30

- Идентичность эндогенному прогестерону
- Адаптация для вагинального применения
- Возможность постепенного снижения дозы (от 25 мг)
- После введения транспортируется непосредственно в физиологическое место накопления гормона - эндометрий^{1,2}
- Не зависит от приема пищи и степени наполнения желудка
- Попадает в системный кровоток, минуя печеночный метаболизм¹
- Отсутствуют тератогенный, метаболический и гемодинамический эффекты³
- При долгосрочном применении не влияет на параметры функции печени, липидный профиль сыворотки крови, уровни ФСГ, ЛГ, кортизола и альдостерона^{4,5}

▣ ВЫСОКАЯ
КОНЦЕНТРАЦИЯ
В МАТКЕ

▣ МАКСИМАЛЬНАЯ
БЕЗОПАСНОСТЬ

1. Инструкция для медицинского применения препарата Лютеина

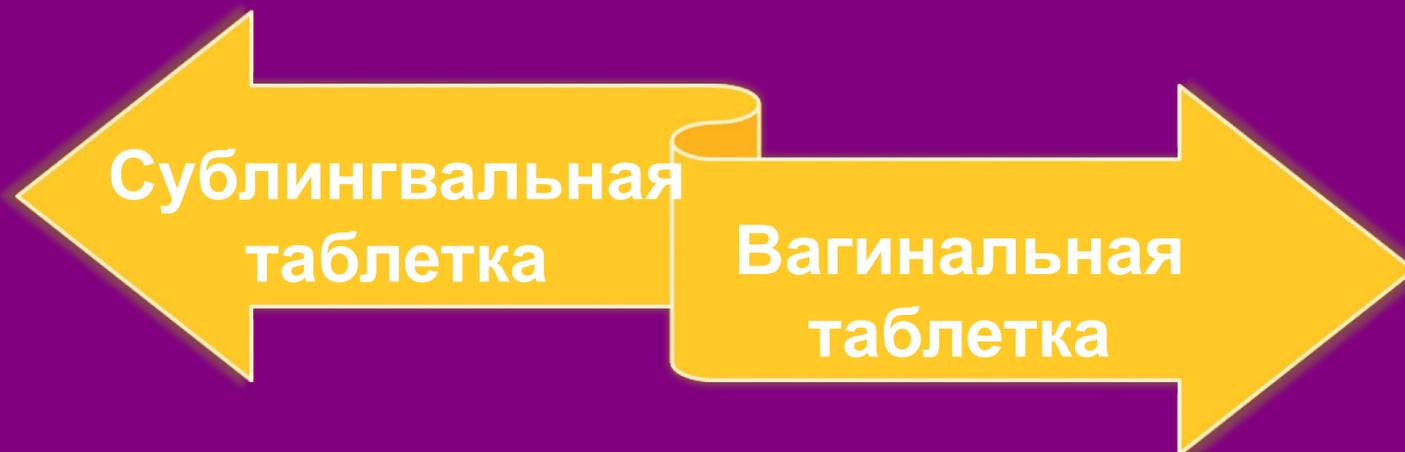
2. E.Cicinelly and D.de Ziegler Human Reproduction Update 1999, Vol.5, No4 pp. 365-372

3. Eduardo B. da Fonceca et al. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188: 419-424.

4. Levy T, Gurevitch S, Bar-Hava I, et al. Hum Reprod 1999; 14: 606-10.

5. Levy T, Yairi Y, Bar-Hava I, et al. Steroids 2000; 65: 645-9.

Возможность выбора



Обе формы имеют преимущества ^{1,2,3}

- ❖ **Современные и инновационные формы микронизированного прогестерона**
- ❖ **Создают максимальную концентрацию в плазме крови и органах мишенях.**
- ❖ **Не подвергаются первичному метаболизму в печени и хорошо переносятся пациентками**

1. Інструкція для медичного застосування препарату Лютеїна.

2. Пирогова В.И, Шурпяк С.А. Гестагены при привычном невынашивании беременности // ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ. — № 8(74). — 2012.

ДОЗИРОВАНИЕ И СХЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ*

Угроза прерывания беременности	по 100 мг 2 раза в день (min – 100 мг/сутки, max – 300 мг/сутки)	
Привычное невынашивание	по 100 мг 2 раза в день (min – 100 мг/сутки, max – 300 мг/сутки)	Прегравидарная подготовка за 2-3 месяца, продолжение до 18–20 недели беременности
Программы искусственного оплодотворения	по 150 - 200 мг 2 раза в день	Лечение продолжается непрерывно до 77 дня после перемещения зародыша; окончание лечения согласно клинических данных

Окончание лечения постепенным уменьшениям дозы



Типовые проблемы при АФС:

- **Гипердиагностика (лабораторная)**
 - Недоучет клинических критериев АФС (анамнез)
 - **Лабораторные факторы (качество!!!)**
 - **Питьевой режим и питание (сгущение крови)**
 - **Сочетание ЛС (полипрагмазия)**
 - **Лечение ПД (ЗВУР) после 34 недель беременности (родоразрешение)**

АФС: как улучшить исходы беременности?

- Корректная **диагностика** (1 клинический + 2 лабораторных критерия)
- **Прегравидарная подготовка** 12 мес (1С)- НМГ + аспирин (контроль МНО 2,0 – 3,0) (1А)
- **Поддержка беременности** ранних сроков (СБ+) НМГ+ аспирин + прогестерон (микронизированный, малые дозы!!!),
- **НМГ+ аспирин** -до 34 недель – (контроль тромбоцитов еженедельно-3 недели, 1 раз в 4-6 недель)
- При ЗРП – **своевременное родоразрешение** (34 недели)
- **Отмена НМГ** перед родоразрешением



У матери этого ребенка НЕ было АФС!!!!

Одесса приветствует вас!!!

