

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И.П.ПАВЛОВА**
**Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной
медицины**



**Лабораторные подходы к
контролю антитромботической
терапии**

Кадинская М.И.

Нет обстоятельств, при которых пациентам
абсолютно показана или
противопоказана антикоагулянтная терапия,
за исключением опасного для
жизни кровотечения.

Клиницисты должны рассматривать риск и
пользу
антикоагулянтной терапии для пациента,
основываясь на индивидуальном
***риске тромбоза, если не лечить,
против риска кровотечения, если лечить***

ПРОФИЛАКТИКА ВЕНОЗНЫХ ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В ТРАВМАТОЛОГИИ И ОРТОПЕДИИ, 2012г.

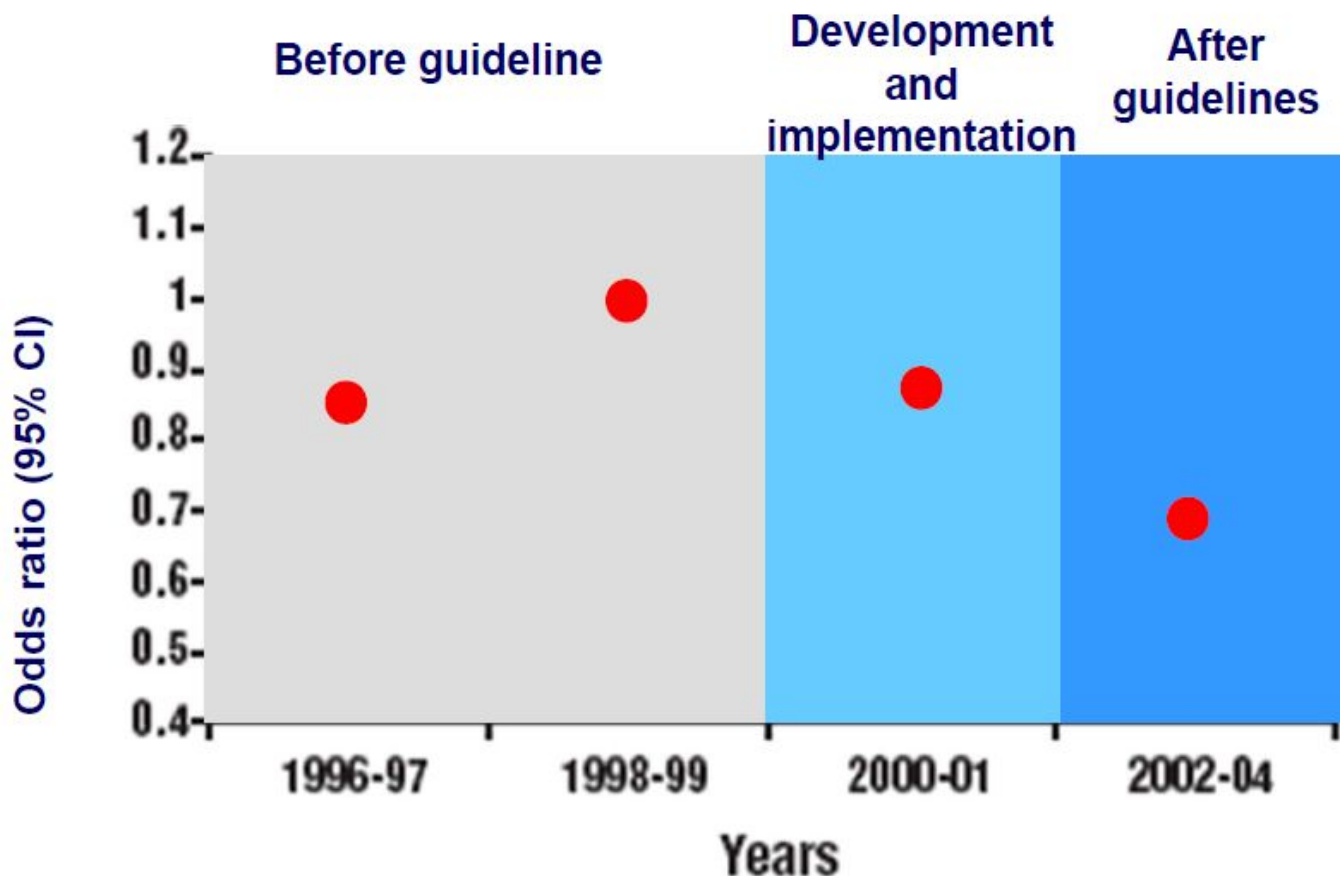
Решение о выборе одного из вариантов профилактики ВТЭО должно основываться, прежде всего, на его эффективности и безопасности у данного пациента с учетом планируемой продолжительности профилактики,

**возможности осуществления необходимого
лабораторного контроля**
и данных фармакоэкономики

Место лабораторного исследования при терапии антикоагулянтами

**Данные лабораторных
исследований могут влиять на
ведение пациентов в некоторых
клинических ситуациях только
при
правильной интерпретации
информативных тестов**

Частота ВТЭ, разработка и внедрение рекомендаций по антитромботической терапии 1996-2004г.г.



Профилактика ВТЭ АССР: (2008)2012

Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ВТЭО, 2014

**В каждом ЛПУ должны быть
разработаны письменные
протоколы, предписывающие
порядок проведения профилактики
ВТЭО
(Grade 1A)**

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ Оценка факторов риска Для использования у больных общехирургического профиля Выберите нужное:	ФИО пациента _____ Дата рождения _____ Диагноз _____ Отделение _____
--	---

Каждому фактору риска соответствует 1 балл

☐ Возраст 41-60 лет ☐ Отеки ног (постоянные) ☐ Варикозное расширение вен ☐ Малые оперативные вмешательства ☐ Сепсис (менее 1 мес.) ☐ ОИМ ☐ Застойная СН (менее 1 мес) ☐ Постельный режим в наст. время	☐ Воспалительные заболевания кишечника в анамнезе ☐ Серьезные хирургические операции (менее 1 мес) ☐ ХОБЛ в анамнезе ☐ Беременность или роды (менее 1 мес. ☐ Серьезные заболевания легких (вкл. пневмонию)- менее 1 мес. ☐ ЗГТ или прием оральных контрацептивов	☐ Ожирение (ИМТ≥ 25) ☐ Случай невыявленной перинатальной смертности, спонтанные аборты (≥ 3), преждевременные роды с токсикозом или задержкой развития плода в анамнезе	ИТОГО:
---	---	--	---------------

Каждому фактору риска соответствует 2 балла

☐ Возраст 61-74 года ☐ Артроскопия ☐ Лапароскопия (≥ 45 мин) ☐ Опухоли в наст. время и предшествующие ☐ Центральный венозный доступ	☐ Большие хирург. Операции (≥ 45 мин) ☐ Имобилизация гипсовой повязкой (менее 1 мес.) ☐ Пациент неподвижен (более 72 час.)	ИТОГО:
--	---	---------------

Каждому фактору риска соответствует 3 балла

☐ Возраст более 75 лет ☐ Случай ТГВ/ТЭЛА ☐ Тромбозы в семейном анамнезе ☐ Тромбин 20210А положит. ☐ Фактор 5 Лейден положит. ☐ Волчаночный антикоагулянт- положит.	☐ Повышен уровень гомоцистеина ☐ ГИТ в анамнезе (НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ НФГ, НМГ) ☐ Повышен уровень АТ к кардиолипину ☐ Другие врожденные или приобретенные тромбофилии, если «да», тип _____	ИТОГО:
---	---	---------------

Каждому фактору риска соответствует 5 баллов

☐ Инсульт (менее 1 мес.) ☐ Артропластики крупных суставов нижних конечностей ☐ Политравма (менее 1 мес.)	☐ Перелом голени, бедра, костей таза (менее 1 мес.) ☐ Острое повреждение спинного мозга (паралич) (менее 1 мес.)	ИТОГО:
---	---	---------------

ОБЩИЙ ИТОГ баллов

Факторы, связанные с повышенной кровоточивостью

ПАЦИЕНТУ НЕ МОЖЕТ БЫТЬ НАЗНАЧЕНА ТЕРАПИЯ АНТИКОАГУЛЯНТАМИ

- ☐ Активное кровотечение
- ☐ Принимает антикоагулянты в настоящее время
- ☐ Назначены ингибиторы гликопротеина 2b/3a
- ☐ ГИТ в анамнезе

Клиническое заключение о возможности использования компрессионных устройств

ПАЦИЕНТУ НЕ МОГУТ БЫТЬ НАЗНАЧЕНЫ КОМПРЕССИОННЫЙ ТРИКОТАЖ

- ☐ Тяжелое заболевание периферических артерий
- ☐ Застойная сердечная недостаточность
- ☐ Острый поверхностный тромбоз

Общая сумма баллов	Уровень риска	Риск развития тромбоэмболических осложнений	Профилактические мероприятия
0-1	Низкий	2%	Ранняя активизация пациента
2	Средний	10-20%	☐ Компрессионный трикотаж ☐ Гепарин 5000 Ед. п/к 2 раза в день
3-4	Высокий	20-40%	☐ Компрессионный трикотаж ☐ Гепарин 5000 Ед. п/к 2 раза в день ☐ Эноксипарин* 40 мг. п/к (вес менее 150 кг, КК более 30 мл/мин.) 30 мг. п/к (вес менее 150 кг, КК = 10-29 мл/мин.) ☐ Ривароксабан* 10 мг. однократно (операции ЭП)
5 и более	Крайне высокий	40-80%	☐ Компрессионный трикотаж ☐ Гепарин 5000 Ед. п/к 3 раза в день (при проведении эпидуральной анестезии) ☐ Эноксипарин* 40 мг. п/к (вес менее 150 кг, КК более 30 мл/мин.) 30 мг. п/к (вес менее 150 кг, КК = 10-29 мл/мин.) ☐ Ривароксабан* 10 мг. однократно (операции ЭП) 15-20мг.

*- пожалуйста, обратитесь к инструкции для медицинского применения

Шкала оценки риска кровотечений CRUSADE. (Для пациентов с ОКС)

Показатель (предиктор)	Интервал значений	Баллы	Примечание: * - Клиренс креатинина по Cockcroft-Gault; ** - Предшествующие заболевание периферических артерий или инсульт Выделены следующие категории риска крупного кровотечения во время госпитализации: очень низкий риск (≤ 20 баллов), низкий риск (21-30 баллов), умеренный риск (31-40 баллов), высокий риск (41-50 баллов), очень высокий риск (>50 баллов). Сумма баллов :
Исходный гематокрит (%)	< 31	9	
	31-33,9	7	
	34-36,9	3	
	37-39,9	2	
	≥ 40	0	
Клиренс креатинина *	≤ 15	39	
	$>15-30$	35	
	$>30-60$	28	
	$>60-90$	17	
	$>90-120$	7	
	>120	0	
	≤ 70	0	
	71-80	1	
	81-90	3	
	91-100	6	
Частота сердечных сокращений (уд/мин)	101-110	8	
	111-120	10	
	≥ 121	11	
	Мужской	0	
	Женский	8	
Пол	Нет	0	
Признаки застойной СН	Да	7	
Предшествующее заболевание сосудов**	Нет	0	
	Да	6	
Сахарный диабет	Нет	0	
	Да	6	
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	≤ 90	10	
	91-100	8	
	101-120	5	
	121-180	1	
	181-200	3	
	≥ 201	5	

CHA₂DS₂-VASc - Шкала оценки риска тромбоэмболических осложнений у больных с фибрилляцией/трепетанием предсердий

Фактор риска	Баллы
Инсульт, ТИА или артериальная ТЭ в анамнезе	2
Возраст ≥ 75 лет	2
Артериальная гипертензия	1
Сахарный диабет	1
Застойная сердечная недостаточность/ дисфункция ЛЖ (в частности, ФВ $\leq 40\%$)	1
Сосудистое заболевание (инфаркт миокарда в анамнезе, периферический атеросклероз, атеросклеротические бляшки в аорте)	1
Возраст 65-74 года	1
Женский пол	1

HAS-BLED - Шкала оценки риска кровотечений: риск высокий при сумме баллов ≥ 3

Факторы риска	Баллы
Артериальная гипертензия (систолическое АД >160 мм рт.ст.)	1
Нарушенная функция печени (тяжелое хроническое заболевание или повышение билирубина >2 раз от верхней границы нормы в сочетании с повышенными АСТ/АЛТ >3 раз от верхней границы нормы)	1
Нарушенная функция почек (диализ, трансплантация или креатинин ≥ 200 мкмоль/л)	1
Инсульт	1
Кровотечение в анамнезе и/или предрасположенность к кровотечениям (в т.ч. анемия)	1
Лабильное МНО (нестабильное/высокое или в терапевтическом диапазоне $<60\%$ времени)	1
Возраст >65 лет	1
Злоупотребление алкоголем	1
Прием лекарств, повышающих риск кровотечения (антиагреганты, НПВС)	1

Категория риска	Сумма баллов по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Рекомендованная анти тромботическая терапия
1 "крупный" фактор риска или ≥ 2 клинически значимых "не крупных" факторов риска	≥ 2	Антагонист витамина К с целевым МНО 2,5 (2,0-3,0)* или НОАК
1 клинически значимый "не крупный" фактор риска	1	Пероральный антикоагулянт (предпочтительно) или аспирин 75-325 мг в сутки
Нет факторов риска	0	Аспирин 75-325 мг в сутки или отсутствие АТ терапии (предпочтительно)

* при механических протезах клапанов сердца целевое МНО может быть выше

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗА НЕ НАЗНАЧЕНА (ПРИЧИНА) _____

Врач _____

ДАТА _____

Свойства идеального антикоагулянта

Оптимальные характеристики Практические преимущества

Фиксированная дозировка без мониторингования

Быстрое начало действия

Широкий терапевтический диапазон

Предсказуемый антикоагулянтный ответ

Пероральное назначение

Ограниченное взаимодействие с другими препаратами и с пищевыми продуктами

Небольшое число побочных эффектов

Наличие антидота

Нет необходимости в совместном назначении гепарина

Фиксированные ежедневные дозы

Приверженность к терапии

Безопасность применения

Контроль кровотечения или в случае экстренного хирургического вмешательства

Точки приложения антикоагулянтов

Оральные

Парентеральные

**АВК ингибируют синтез
II, VII, IX, X факторов
коагуляции в печени**

**Ривароксабан
Апиксабан**

Дабигатран

Фондапаринукс

**Низкомолекулярный
гепарин**

**Нефракционированный
гепарин**

Фибриноген

Фибрин

Тромбин

Xa

IXa

II

IIa

TF VIIa

X

IX

Оценка противосвертывающего действия антикоагулянтов

- **«Monitoring» - оценка эффекта препарата и подбор дозы** для его поддержания в определенном терапевтическом диапазоне
- **«Measurement» - лабораторная оценка противосвертывающего эффекта препарата,** которая не требуется для подбора дозы, но позволяет оценить недостаточный или избыточный эффект, что может быть особенно полезно в определенных ситуациях...

...что может быть особенно полезно в определенных ситуациях...

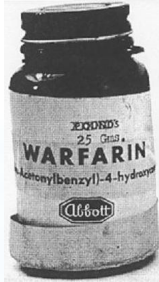
- **Тромбозы и кровотечения**
- **Передозировка вследствие приема препарата или снижения клиренса**
- **Предполагаемое хирургическое вмешательство**
- **Угрожающее жизни кровотечение**
- **Печеночная недостаточность**
- **Возможные лекарственные взаимодействия**
- **Удостовериться в приеме препарата больным**

Какой лабораторный тест?

Для каких препаратов?

- **Выбор теста:**
 - **линейность и достоверность изменений результатов исследования в ответ на изменение дозы препарата**
- **Возможность стандартизации:**
 - **сходимость результатов при использовании одного метода, но разных реактивов и калибраторов, приборов**
 - **выбор cutoffs для оценки риска осложнений (терапевтическое окно)**

Традиционные антикоагулянтные препараты: недостатки



◆ Нефракционированный гепарин [1]

- Парентеральное введение
- Необходимость мониторинга и коррекции дозы
- Риск ГИТ II

◆ Низкомолекулярный гепарин [1]

- Парентеральное введение
- Скорректированная по массе тела доза



◆ Пероральные антагонисты витамина К [2]

- Узкий терапевтический диапазон
 - Взаимодействие с пищей и лекарственными препаратами
 - Необходим частый мониторинг и коррекция дозы (контроль МНО)
 - Снижается приверженность к терапии
- ↓
- Возрастает вероятность повторных ВТЭ
 - Повторные госпитализации
 - Рост затрат на ведение пациентов с ВТЭ (экономическое бремя)

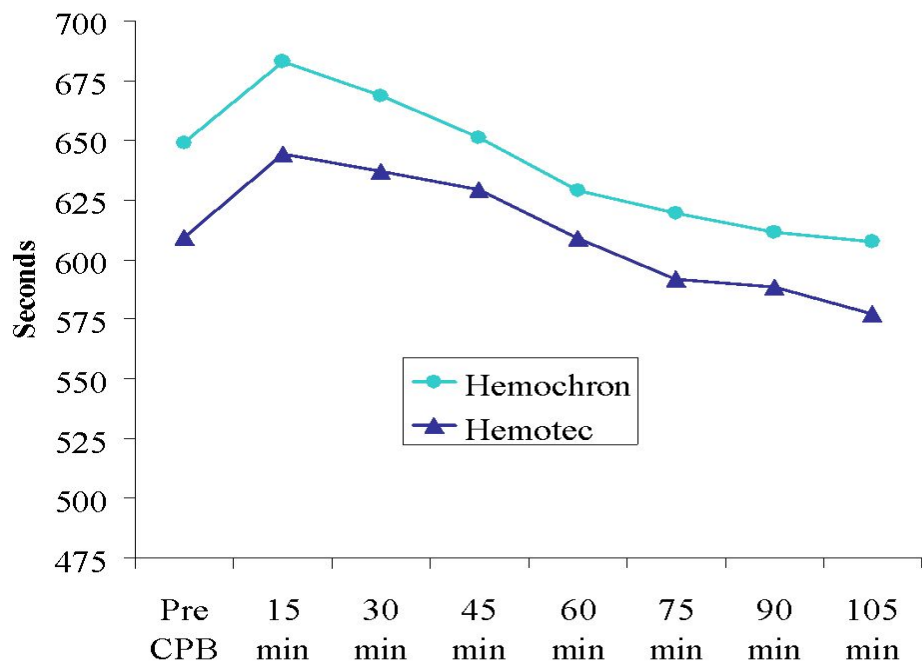
Нефракционированный гепарин	НМГ
Высокий молекулярный вес (более 15 тыс. Дальтон) Низкая биодоступность (менее 30%) Высокий индекс связывания с белками крови Короткий период полувыведения Низкий индекс анти Ха/анти IIa Большое число лекарственных взаимодействий Высокий риск тромбоцитопении при длительном использовании Необходимость тщательного мониторинга свертывания крови Необходимость корректировки дозы в зависимости от лабораторных показателей	Низкий молекулярный вес (4,5 тыс. Дальтон) Высокая биодоступность (более 90%) Отсутствие связывания с белками крови Длительный период полувыведения Высокий индекс анти Ха/анти IIa Отсутствие значимых лекарственных взаимодействий Минимальный риск тромбоцитопении при длительном использовании Контроль свертывания крови не требуется Фиксированная доза (расчет на массу тела)

Лабораторный контроль терапии гепаринами

- Подбор эффективной дозы **НФГ**
(АВС, АЧТВ)
- Подбор эффективной дозы **НМГ**
(анти-Ха-активность)
- Оценка состояния системы гемостаза
(АТ- III, подсчет количества тромбоцитов)
- Оценка эффективности лечения
(D-димер)

ABC

- Разные технологии – разные результаты
- Отсутствие «эквивалентных» лабораторных тестов



ABC

- **Guideline 33.** При в/в ведении абсиксимаба или эптифибатида рекомендуется уровень ABC 200-300 сек., при использовании тирофибана 250-300 сек.

Уровень доказательности: I B (1 РКИ)

- **Guideline 34.** Рекомендуется мониторинг уровня гепарина по ABC при операциях с экстракорпоральным кровообращением.

Уровень доказательности: III A (мнение экспертов, основанное на клинических экспериментах)

- **Guideline 35.** Целевые значения ABC устанавливаются в зависимости от используемого прибора.

Уровень доказательности: III B (мнение экспертов)

- **Guideline 36.** Нет достаточных доказательств в пользу применения мониторинга ABC или против него в других случаях кроме, как сердечно-сосудистая хирургия, интервенционная кардиология, экстракорпоральное кровообращение.

Уровень доказательности: I

Фармакогенетика варфарина

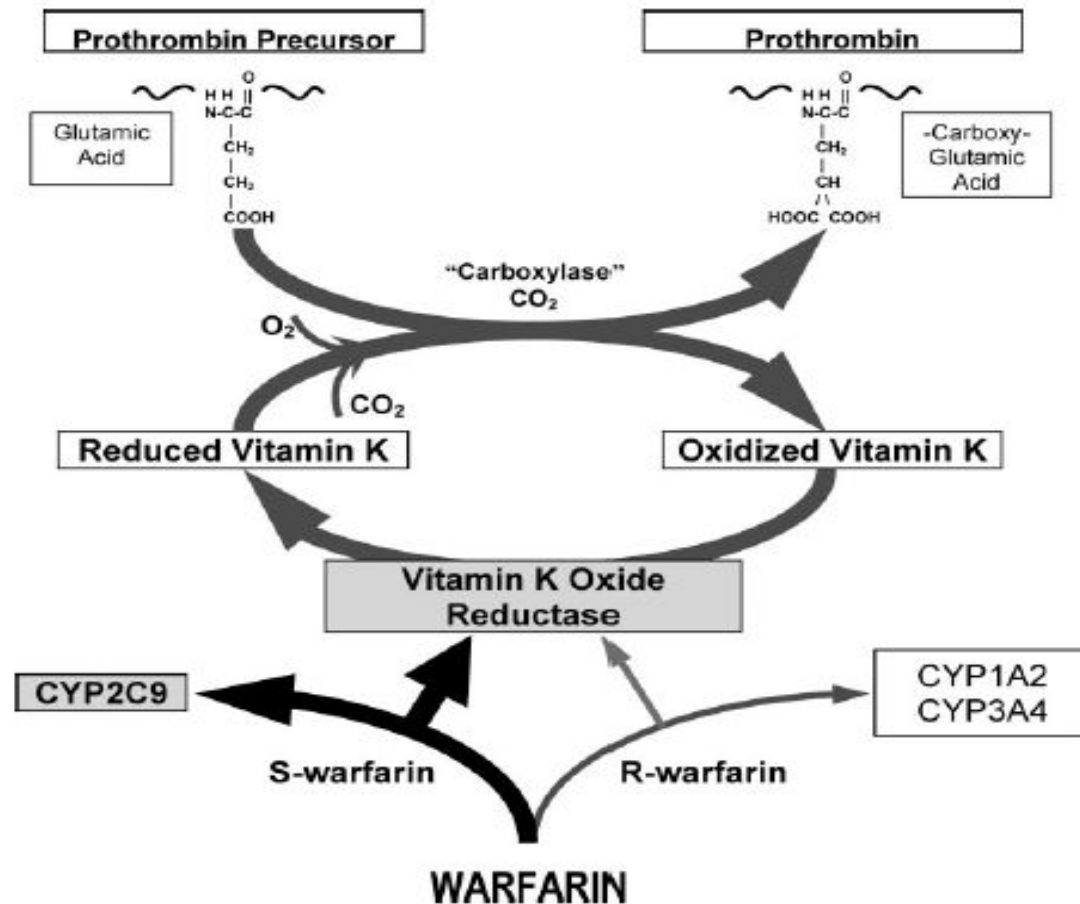


FIGURE 1. Vitamin K₁ is reduced to vitamin KH₂. The major warfarin-sensitive enzyme in this reaction is the vitamin K oxide reductase mainly inhibited by the S enantiomer of warfarin. S-warfarin is metabolized by the p450 cytochrome enzyme, CYP2C9.

МНО

- **Безопасность и эффективность терапии варфарином зависит от сохранения МНО в терапевтическом диапазоне**
- **Время в пределах терапевтического диапазона (TTR) – количество значений МНО в пределах целевого диапазона после его подбора**
- **TTR (time in therapeutic range) коррелирует с терапевтическими исходами у пациентов**

Оптимально – 60-70%

В исследованиях – до 80%

В регистрах – 50%

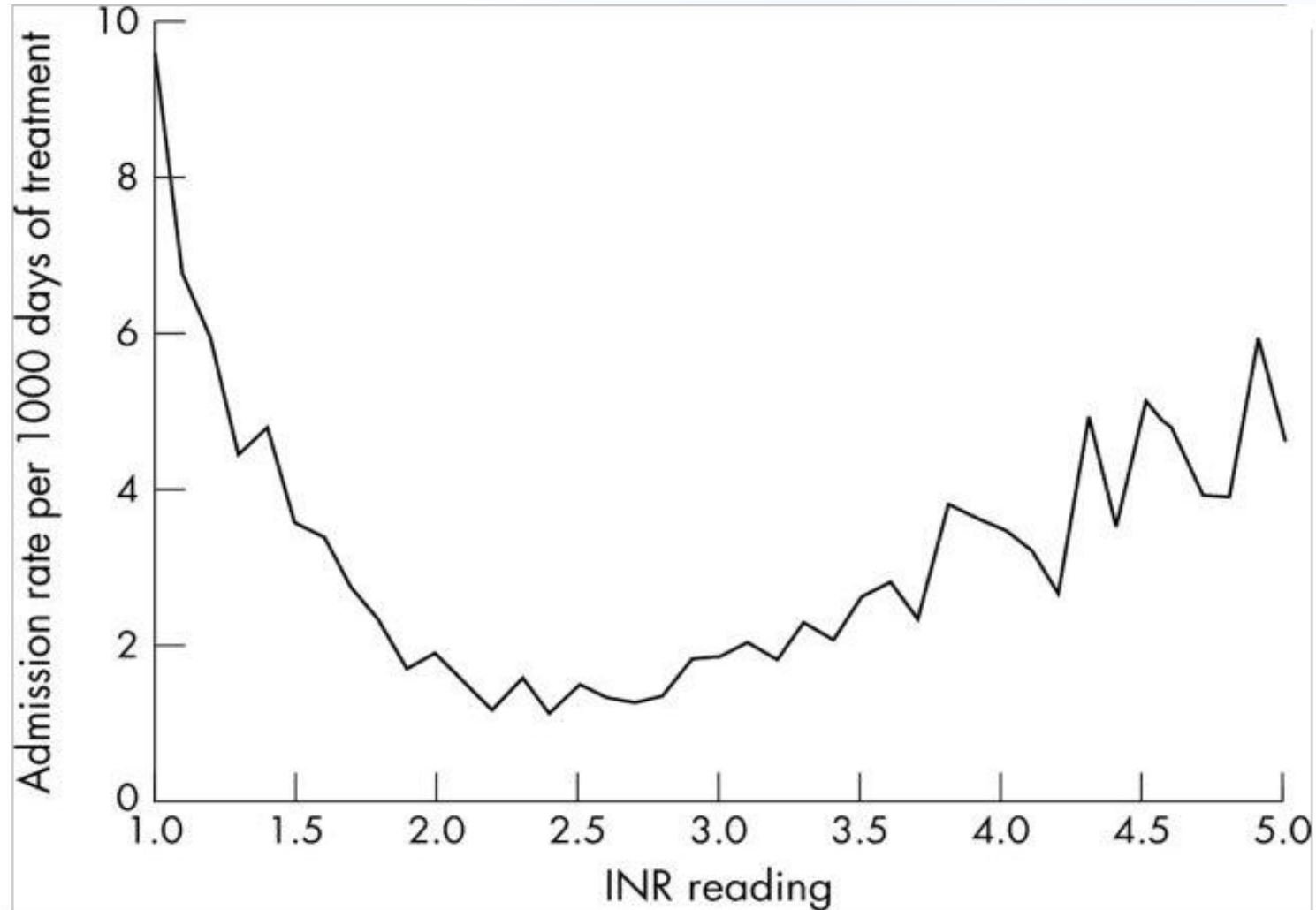
Россия – 25-30%

Levi et al., 2005

- **Стабильный ответ на терапию варфарином (TTR > 65% в течение 3-х месяцев) - противопоказание к переводу на терапию НОА**

**A practical guide on behalf of the Australasian
Society of Thrombosis and Haemostasis (ASTH)**

Частота госпитализации пациентов как функция уровня МНО



[M Jones](#) et al., Evaluation of the pattern of treatment, level of anticoagulation control, and outcome of treatment with warfarin in patients with non-valvar atrial fibrillation: a record linkage study in a large British population. [Heart](#). 2005 Apr; 91(4): 472–477.

Повышенная чувствительность и относительная резистентность к варфарину

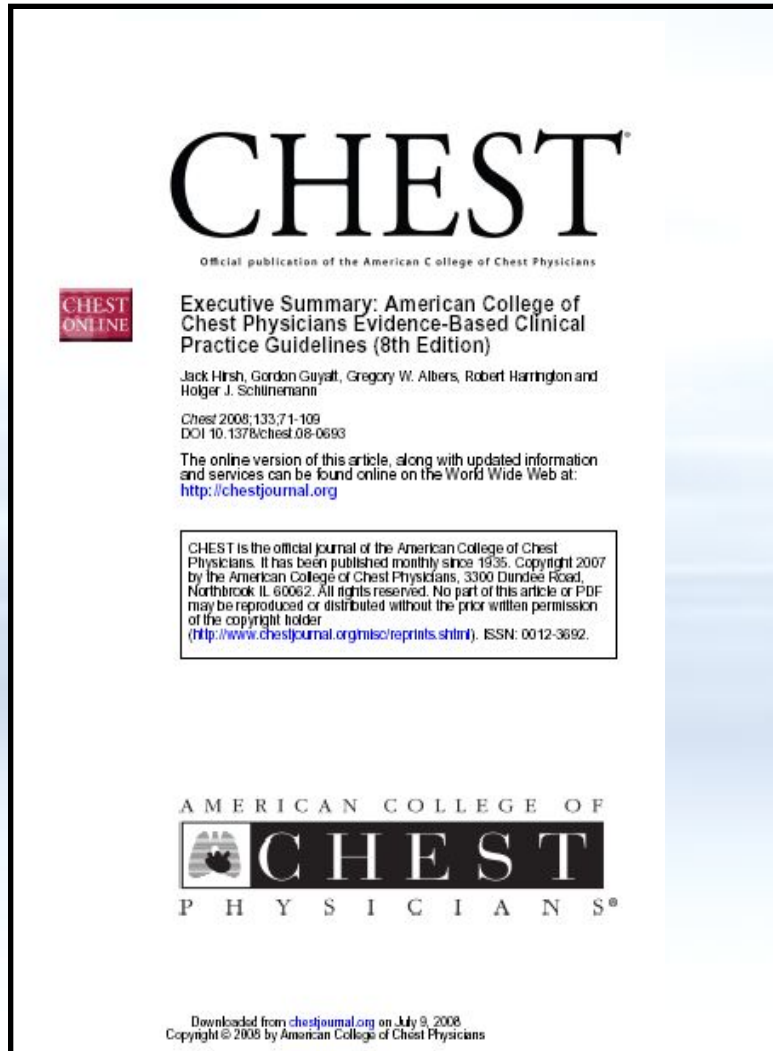
Относительная резистентность к варфарину (>20 mg/сутк - субтерапевтический уровень МНО)

- Ошибки при лабораторном исследовании
- Повышенное поступление vit K (парентерально / с пищей)
- Мутации гена витамин-К-оксид редуктазы
Rost et al., *Nature* 2004; 427: 537 (Наименее чувствительными к варфарину являются гомозиготные носители дикого аллеля VKORC1 (G/G) и гетерозиготные носители (G/A))

Повышенная чувствительность к варфарину (<2 mg/сутк МНО - выше терапевтического уровня)

- Структурные полиморфизмы гена CYP2C9

ACCP Guidelines: 2008/2012



Pharmacology and Management of VKAs

2.1 Initiation and Maintenance Dosing

2.1.1. In patients beginning VKA therapy, we recommend the initiation of oral anticoagulation with doses between 5 and 10 mg for the first 1 or 2 days for most individuals, with subsequent dosing based on the international normalized ratio (INR) response (Grade 1B).

At the present time, for patients beginning VKA therapy, without evidence from randomized trials, we suggest against the use of pharmacogenetic-based initial dosing to individualize warfarin dosing (Grade 2C). (2008)

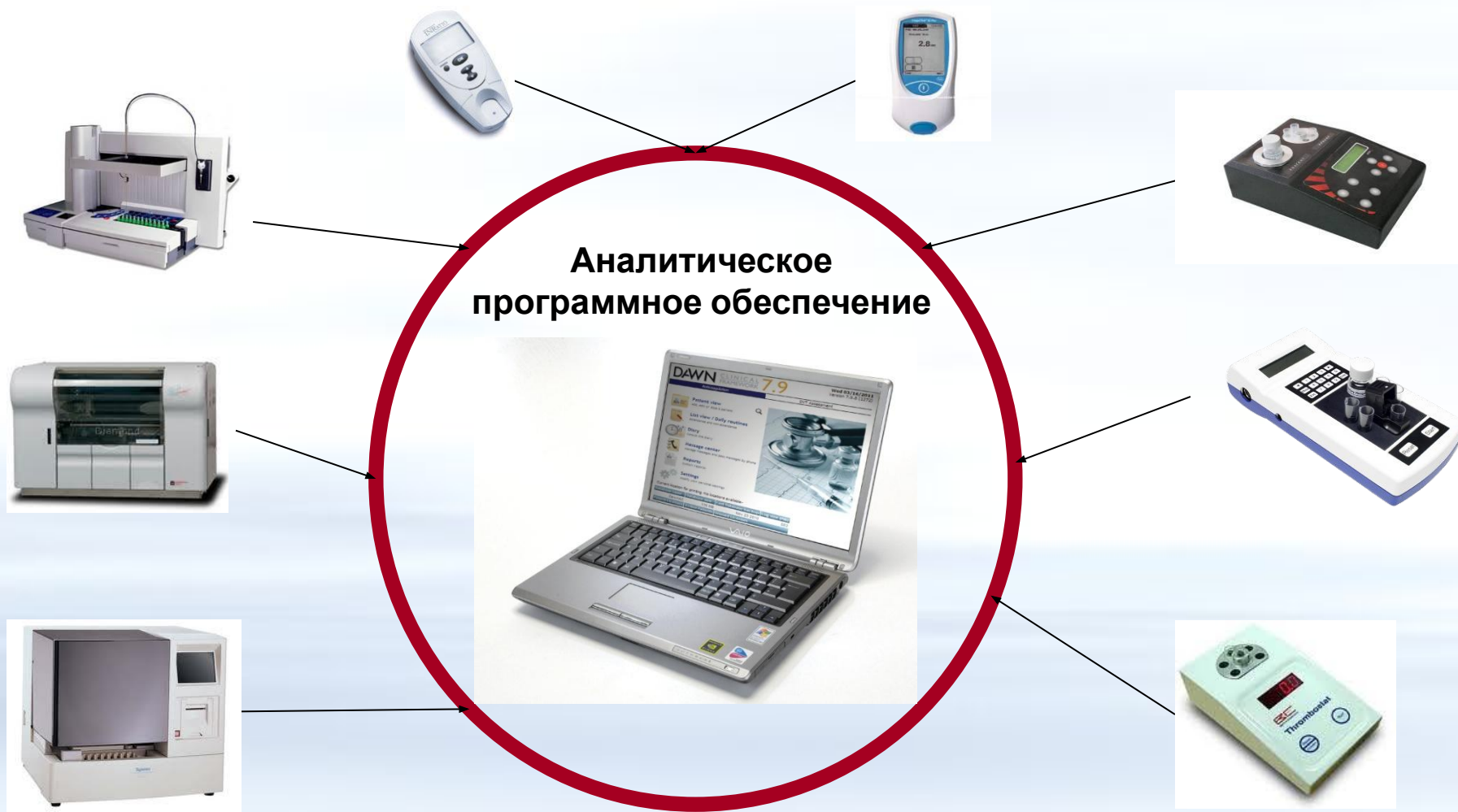
For patients initiating VKA therapy, we recommend against the routine use of pharmacogenetic testing for guiding doses of VKA (Grade 1B). (2012)

Модели организации наблюдения за больными, получающими антикоагулянтную терапию АВК

Рекомендации ACCP, Chest 2008; 126:179S-696S

- **Наблюдение у лечащего врача**
- **Наблюдение в антикоагулянтном кабинете – с участием специалиста**
- **Самообследование (Self-management) – контроль дозы самим пациентом при использовании портативных коагулометров**

Различное оборудование используемое для определения МНО



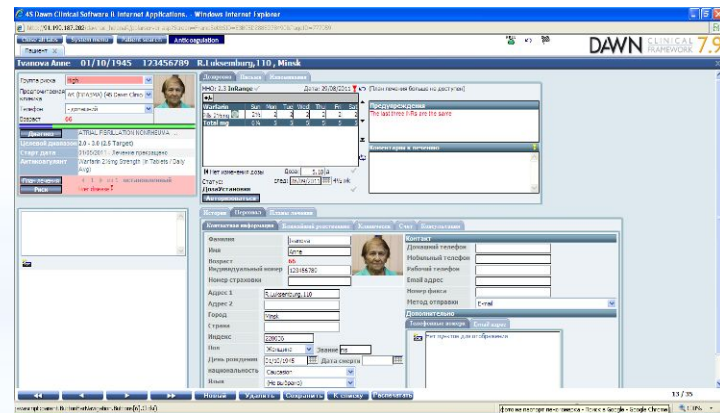
АМЛ (РОСТ):

1. Антикоагулянтные кабинеты

- Проведение контроля качества исследований
- Быстро получаемый результат анализа до ухода пациента из клиники
- Пациент получает рекомендации по применению препарата на приеме или по телефону, электронной почте, что менее эффективно

Функции программного обеспечения

- Регистрация пациента в базе данных
- Занесение результатов анализа МНО
- Расчет дозировки варфарина
- Распечатка рекомендаций по дозировке варфарина и режиму контроля МНО (времени очередного измерения МНО)
- При опасных значениях МНО незамедлительное информирование врача-куратора антикоагулянтного кабинета
- Возможность одновременного ведения пациентов принимающих новые антикоагулянты **Dabigatran** и **Rivaroxaban**
- Время, для выполнения всех процедур, предусмотренных на 1 больного, составляет **10 минут**
- ПО используется специалистами более 20 лет в 14 странах, с его помощью ежегодно назначается около 5-6 млн. доз варфарина пациентам



АМЛ (РОСТ):

2. Самообследование - Self-management

- Проведение контроля качества исследований
- Требования, предъявляемые к пациентам:
 - иметь показания к длительной терапии АВК
 - готов проводить сам исследования
 - записывать результаты и регулярно посещать антикоагулянтную клинику для проведения контрольных исследований
 - быть компетентным в использовании прибора и интерпретации результатов
 - не иметь нарушений режима приема АВК при предшествующем наблюдении в антикоагулянтном кабинете в течение 1 года

Обучение пациентов для самотестирования

- Информация о свертывании крови и терапии АВК
- Объяснение результатов ПВ, МНО
- Объяснение индивидуального терапевтического интервала
- Обучение проколу кожи и самотестированию in vitro ПВ
- Задачи медработников по самотестированию терапии АВК
- Ведение записей пациентом и медработником
- Описание методик по контролю качества
- Акцент на надлежащей интерпретации результатов контроля
- Необходимые действия, когда результаты контроля вышли за целевые пределы
- Протокол для связи с медработником
- Необходимые действия, когда результаты вышли за пределы индивидуального терапевтического интервала
- Действие, необходимое в случае дополнительных болезней, критических ситуаций или несчастных случаев

**В.В.Меньшиков, «Исследования вне лаборатории.
Средства, технологии, условия применения», Москва,
2008**

Программа тренинга медработников, участвующих в отборе пациентов для самотестирования

Рекомендации критериев выбора пациентов и описание характеристик пользователя, способных предсказать успех в использовании системы , включая:

- 1. Способность понимать концепцию терапии АВК и ее рисков**
- 2. Готовность выполнять самотестирование, активно сотрудничать с медработниками в документации и информационном обмене для регулирования терапии**
- 3. Достаточную ловкость рук и визуальную остроту**
- 4. Демонстрируемое согласие пациента**
- 5. Если пациент не отвечает критериям, исследования могут проводиться их родственниками**

**В.В.Меньшиков, «Исследования вне лаборатории.
Средства, технологии, условия применения», Москва,
2008**

Новые пероральные антикоагулянты

Показания зарегистрированные в России

	Профилактика ВТЭ в ортопедии	Профилактика инсульта при ФП	Лечение тромбоза глубоких вен	Лечение ТЭЛА	Профилактика рецидива ТЭЛА и ТГВ
Ксарелто (ривароксабан) 	✓	✓	✓	✓	✓
апиксабан 	✓	✓	✓	✓	✓
дабигатран этексилат 	✓	✓	✓	✓	✓

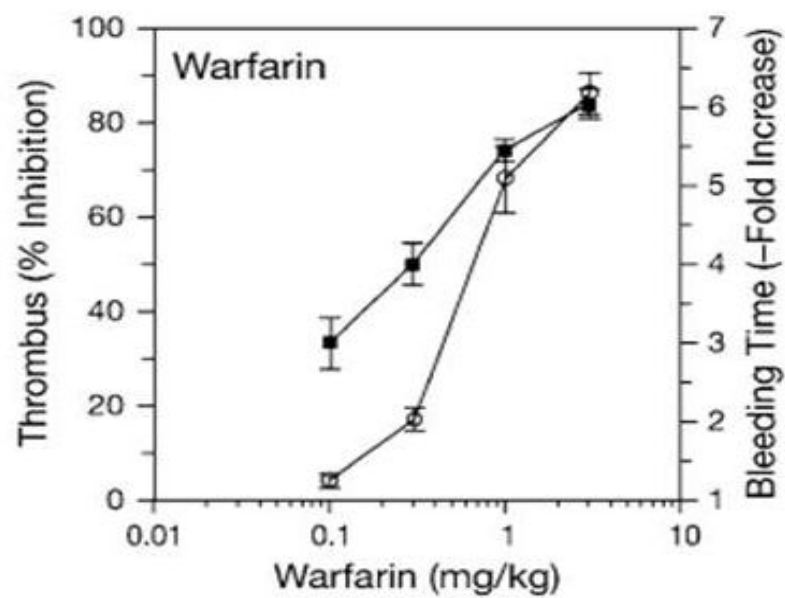
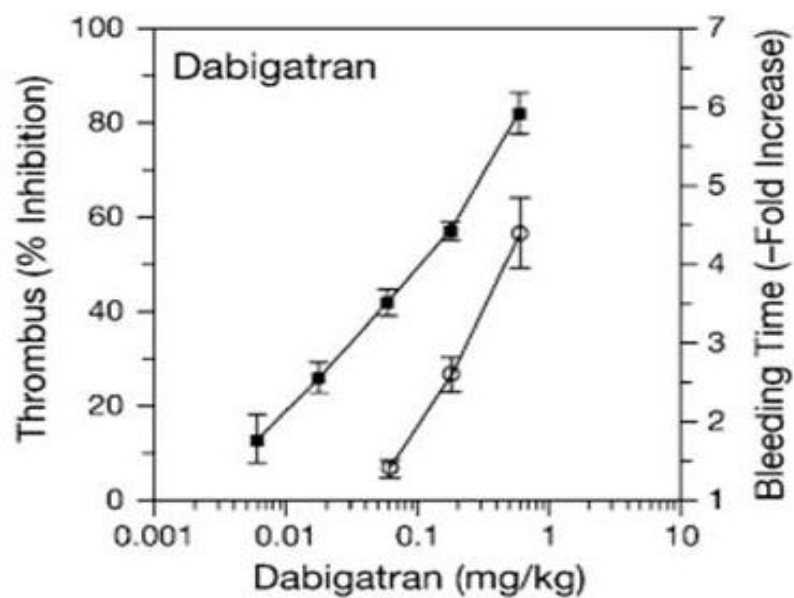
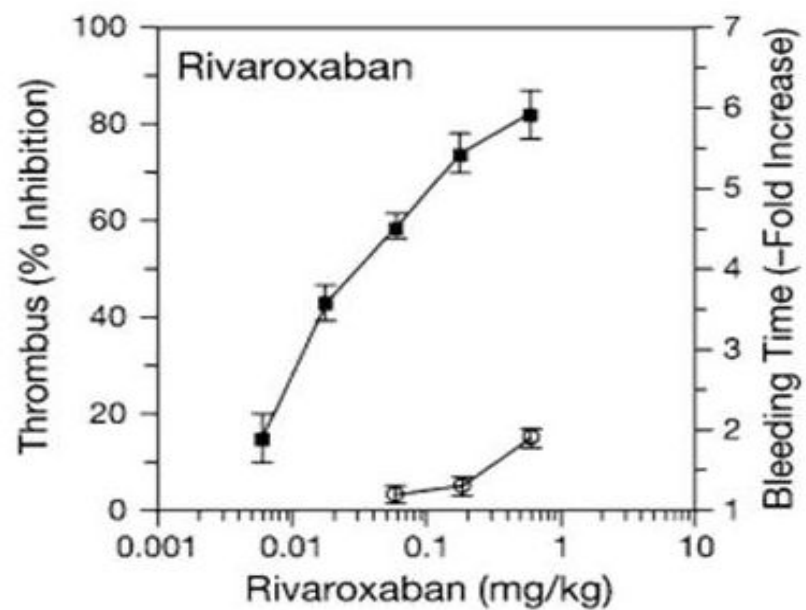
Пропорции сохранены

НОА: фармакокинетика, фармакодинамика

	Варфарин	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Мишень	Вит К коаг/ингиб факторы	Тромбин	ФХа	ФХа
Биодоступность	Высокая	6%	80-100%	34-88%
Часы до достижения C _{max}	15	2	2-4	1-3
Метаболизм CYP450	Обширный	Нет	32%	15%
Период полужизни в плазме (часы)	36-42	12-14	9-13	8-15
Выведение через почки	92%	80%	66%	25%
Выведение с калом	Нет	Нет	35%	75%

Новые оральные антикоагулянты, преимущества

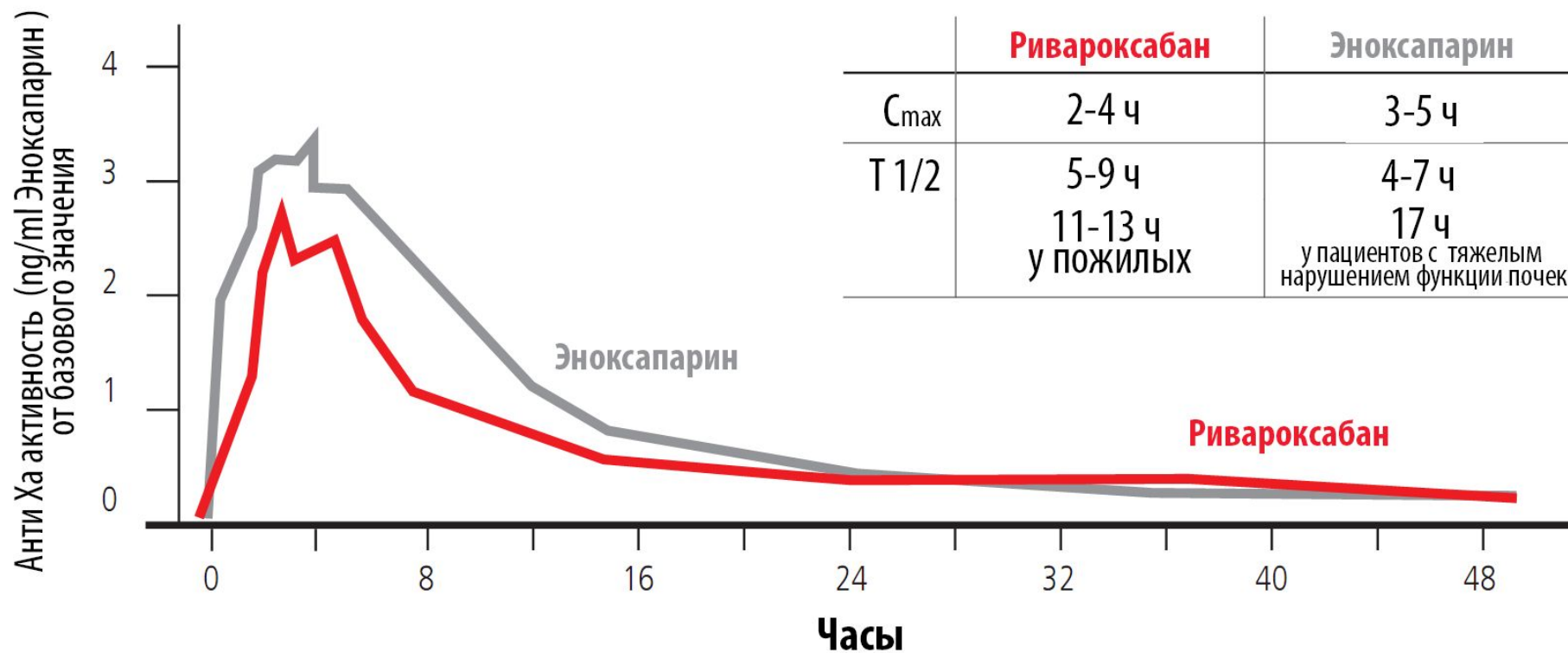
- Новые оральные антикоагулянты имеют предсказуемую фармакодинамику
 - Небольшое количество взаимодействий с другими лекарственными средствами и пищей
 - Точка приложения ограничена одним фактором свертывания
- Широкий терапевтический диапазон
 - Рутинный контроль коагуляции не требуется
 - Могут быть использованы в фиксированных дозах
- Улучшенное соотношение риска и ожидаемой пользы



Влияние антикоагулянтов на результаты коагулологических тестов

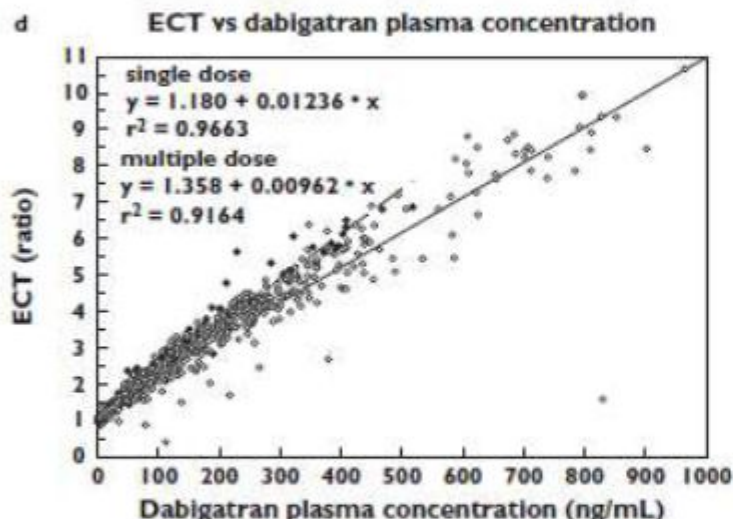
	Прямые ингибиторы тромбина (Дабигатран)	Прямые ингибиторы ф. Ха (Ривароксабан)	Непрямые ингибиторы ф. Ха (Арикстра)
ПВ сек, МНО	Повышение	Повышение	Не влияет
АПТВ	Повышение	Повышение	Не влияет
ТВ	Повышение	Не влияет	Не влияет
Фибриноген (Клаусс)	Не влияет/Снижение	Не влияет	Не влияет
Фибриноген («Мультифибрин»)	Снижение	Не влияет	Не влияет
Производные фибриногена	Не влияет/Снижение	Не влияет/Снижение	Не влияет
Д-димеры	Не влияет	Не влияет	Не влияет

Анти-Ха активность



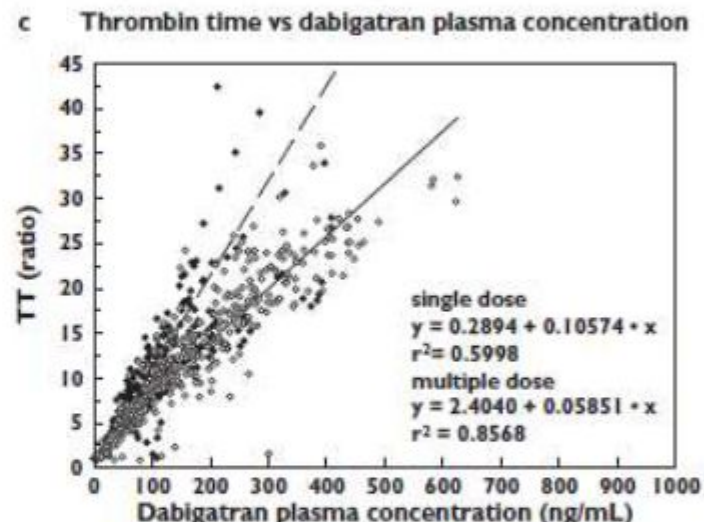
Лабораторный мониторинг Дабигатрана

Экариновое время свертывания



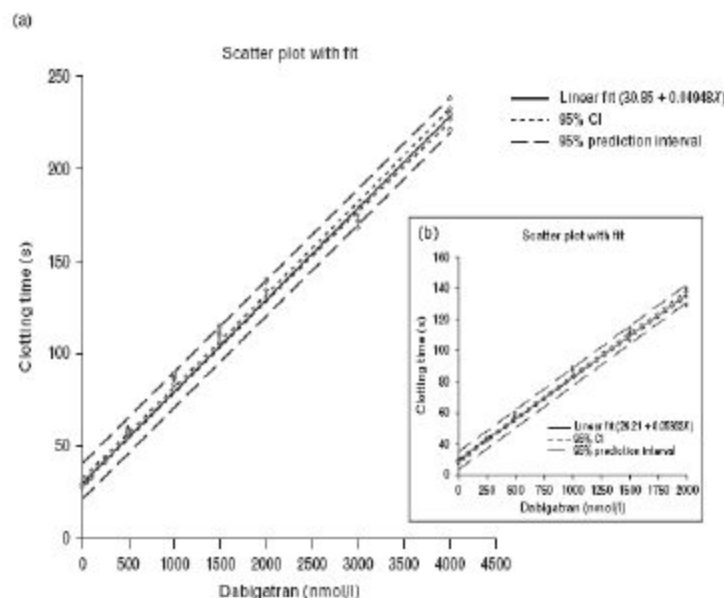
- Простой в выполнении
- Хорошая линейность
- Отличная способность к реагированию
- Затруднена стандартизация из-за различного типа и концентрации фосфолипидов

Тромбиновое время



- Отличная линейность
- Излишняя способность к реагированию, стандартизация(?)

HEMOCLOT: разведенный тест тромбинового времени для определения плазменной концентрации Дабигатрана



Dabigatran calibration curve with linear regression line, 95% confidence intervals (CIs) for linear regression line, and the 95% prediction interval; a) for dabigatran concentrations 0–4000 nmol/l; (b) for dabigatran concentrations 0–2000 nmol/l.

Тест (разведение 1:16 плазмы пациента с плазмой нормального пула) обеспечивает линейную корреляцию с плазменной концентрацией дабигатрана и представляет собой быструю методику для его количественного определения.

Дабигатран (Pradaxa®)

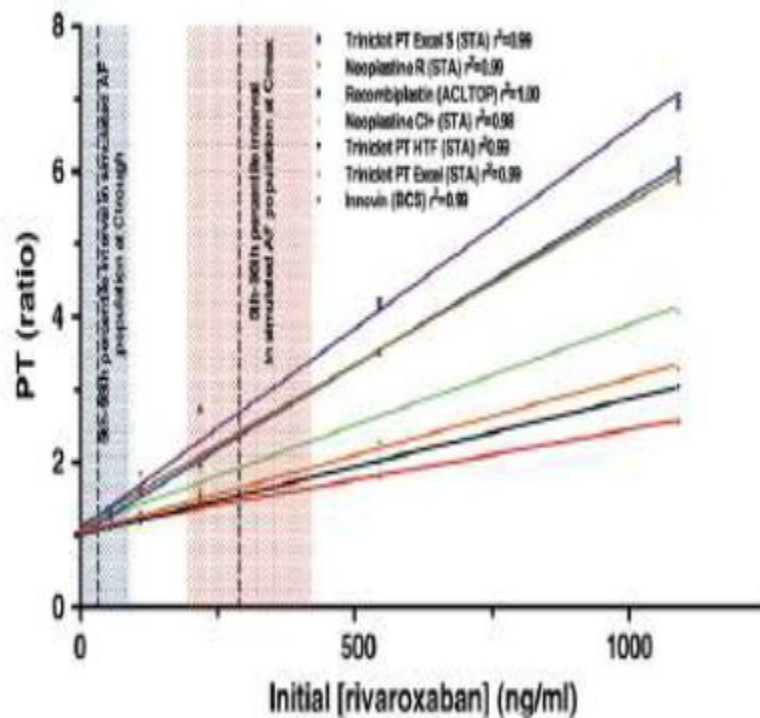
- Дозирование

CrCl $\geq$ 30 мл/мин:	150 мг 2р/сутк
CrCl <15-30 мл/мин:	75мг 2р/сутк
CrCl <15 мл/мин:	Не использовать , нет данных

- Исследование функции почек:

- Исследование до начала приема
- Во время приема, если появились признаки нарушения почечной функции
- При CrCl <50мл/мин и/или возраст >75 лет, исследование
1 раз/год

Лабораторный мониторинг Ривароксабана



Анти Ха

- *Тест выбора, но он не всегда доступен*

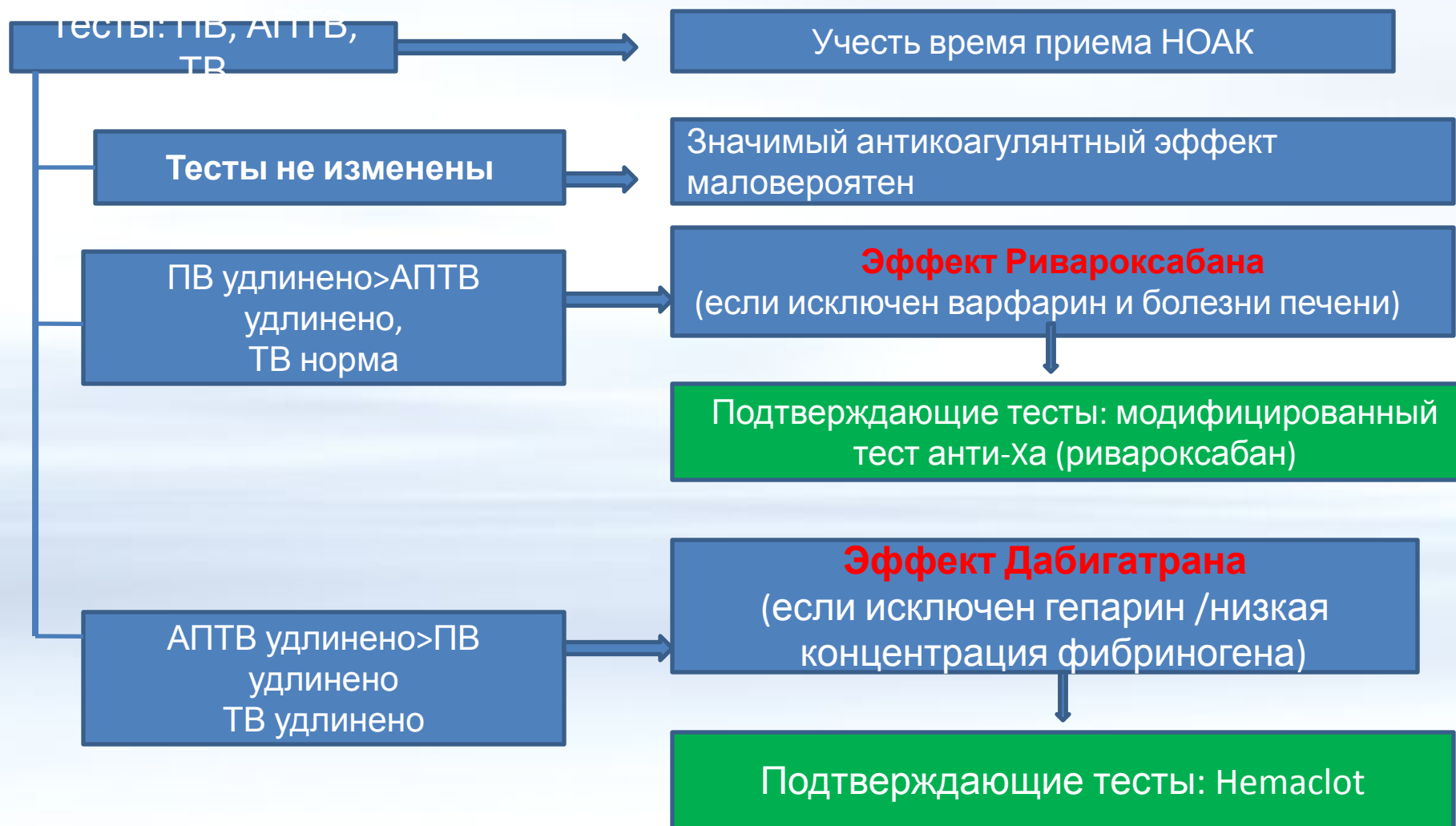
Протромбиновое время:

- *Хорошая линейность и приемлемая способность к реагированию, но проявляет реагент-зависимые особенности;*
- *Результаты выражаются как соотношение или как МНО-ривароксабан*

Ривароксабан: подходы к лабораторному контролю

- **Анти-Ха активность и ПВ могут использоваться для оценки концентрации ривароксабана в плазме:**
 - Необходима валидация калибраторов и контрольных плазм
 - Уровень ПВ варьирует в зависимости от используемого реактива
 - ПВ невозможно стандартизовать, даже при наличии специфических калибраторов
 - Анти-Ха активность более специфичный тест, можно определять широкий диапазон концентраций ривароксабана в плазме
(20–660 ng/ml)
- **Любое измерение должно трактоваться в соответствии со временем приема и фармакокинетикой препарата**
- Предсказуемая фармакокинетика и фармакодинамика ривароксабана делает ненужным регулярный мониторинг уровня антикоагуляции
- **Исследование CrCl перед началом лечения:**
 $[(140 - \text{возраст}) \times \text{вес в кг} / 72 \times \text{уровень Cr мг/дл}] \times (0,85 \text{ у женщин})$
- **Клинический анализ крови**
- **Определение уровня АлТ, АсТ**

Лабораторные алгоритмы оценки НОА



При изменении результатов коагулологических тестов у пациентов, принимающих НОА, нет корреляции с клиническими последствиями, не проводится коррекция дозы препарата

ЛИТЕРАТУРА:

1. Samama *et al. Thromb Haemost* 2010;103:815–825
2. Smith *et al. Blood* 2007;110:Abstract 928
3. Samama *et al. Haematologica* 2009;30:A114:Abstract P17–21
4. Samama *et al. Blood* 2010;116:Abstract 3330

Влияние антикоагулянтов на исследования маркеров тромбофилии

		Прямые ингибиторы тромбина	Прямые ингибиторы ф. Ха	Непрямые ингибиторы ф. Ха
Антитромбин	Ф. II исследование	Повышение	Не влияет	Не влияет
	Ф. Ха-исследование	Не влияет	Повышение	Не влияет
Протеин С	Коагулометрический метод	Повышение	Повышение	Не влияет
	Метод хромогенных субстратов	Не влияет	Не влияет	Не влияет
Активность протеина S	Коагулометрический метод	Повышение	Повышение	Не влияет
ВА (скрининг, подтверждающий)	Время образования сгустка	Повышение	Повышение	Не влияет
АПС-резистентность	Время образования сгустка	Повышение	Повышение	Не влияет
Ф. XIII	Метод хромогенных субстратов, активация тромбина	Понижение	Не влияет	Не влияет

Новые антикоагулянты: открытые вопросы

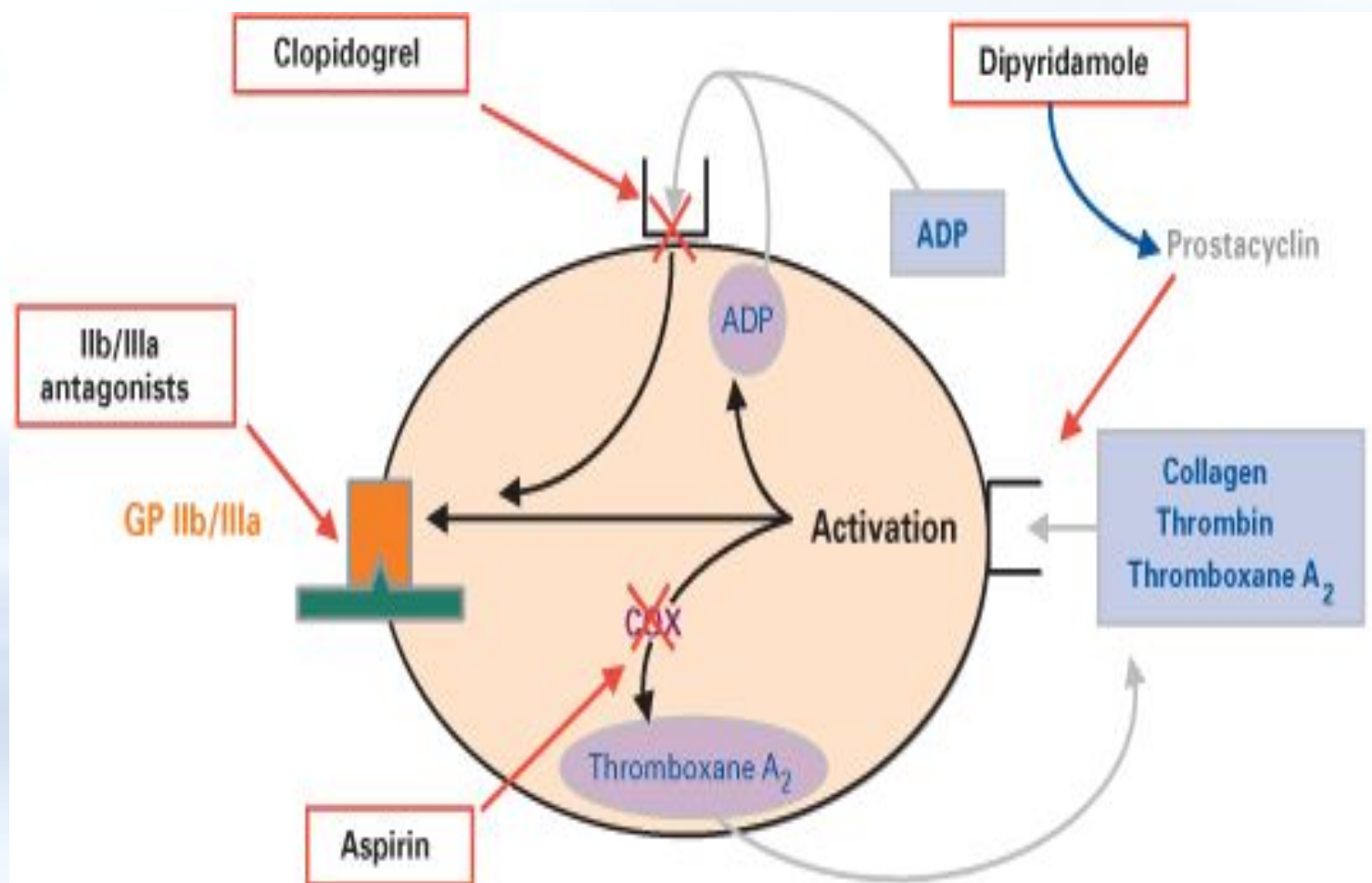
Мониторинг:

- Нет валидированных тестов*
- Нет уровней антикоагулянтной активности в случае тромботических/геморрагических осложнений*
- Нет антидота: в случае необходимости, например, при кровотечении, или срочном хирургическом вмешательстве*

Как мониторировать приверженность больных терапии антикоагулянтами

- Пациенты в повседневной жизни могут оказаться менее приверженными к получению терапии, чем пациенты, участвующие к клинических испытаниях
- По оценкам, отклонения от схемы приема терапии допускают от 40 до 70% пожилых пациентов с хроническими состояниями, к примеру с фибрилляцией предсердий
- Возможные способы повлиять на ситуацию:
 - *Обучающие программы для пациентов (показания и схема приема, риск связанный с нарушением схемы приема)*
 - *Регулярный контроль на уровне антикоагулянтных кабинетов*
 - *Телефонное консультирование пациентов*

Механизмы антитромбоцитарных препаратов



Тестирования функции тромбоцитов в клинической практике, определение ОРТ (остаточная реактивность тромбоцитов)

1. **Эксперты рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (2014)**
пациенты на двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТ) с высоким риском тромбоза стента:
 - Перенесшие тромбоз стента
 - С множественным стентированием
 - С поражением ствола левой коронарной артерии (ЛКА)
 - С поражением единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард
2. **Европейские рекомендации по реваскуляризации (2014):**
 - Тромбоз стента в анамнезе;
 - Высокий риск развития кровотечений;
 - При подозрении на резистентность к компонентам ДАТ;
 - При необходимости проведения АКШ;
 - Проблемы приверженности лечению;
3. **Американское общество торакальных хирургов (2012), Европейское общество кардиологов и Европейское общество анестезиологов (2014)**
 - пациенты на ДАТ, которым необходимо оперативное (в том числе внекардиальное) вмешательство
4. **У пациентов с ОКС риск смерти в течение 6 мес. после выписки может быть рассчитан с помощью шкалы GRACE.** При высоком риске (>140 баллов) может быть рассмотрено определение агрегации тромбоцитов (калькулятор расчета риска доступен на сайте www.outcomes.org/grace)
5. **Имеются указания на значительную вариабельность активного вещества в дженериках клопидогрела**

Лабораторное определение действия аспирина:

Определение уровня тромбоксана A₂

- **Исследование тромбоксанзависимой функции тромбоцитов:**

- 1) **оптическая агрегометрия** с арахидоновой кислотой
- 2) **импедансная агрегометрия** с арахидоновой кислотой;
- 3) **verifynow** с арахидоновой кислотой (тест на аспирин);
- 4) **тромбоэластография** (тест platelet mapping с арахидоновой кислотой);
- 5) полуавтоматическая агрегометрия в условиях высокого напряжения сдвига – **анализатор функции тромбоцитов PFA-100/200**

- **Изменения на поверхности тромбоцита, связанные с его активацией арахидоновой кислотой:**

Р-селектин, активированные гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в ответ на стимуляцию арахидоновой кислотой (**проточная цитометрия**)

Для определения функции тромбоцитов на фоне лечения клопидогрелом используются следующие методы:

1. Оценка сигнального пути P2Y₁₂-рецепторов:

- анализ стимулируемого вазодилататором фосфорилирования фосфобелков (vasodilator-stimulated phosphoprotein (**VASP**) phosphorylation)

2. Определение функции тромбоцитов в ответ на стимуляцию АДФ:

- 1) оптическая агрегометрия с АДФ
- 2) импедансная агрегометрия с АДФ
- 3) **verifynow** с АДФ (P2Y₁₂-тест)
- 4) **тромбоэластография** (тест platelet mapping с АДФ)
- 5) адгезия под действием напряжения сдвига «**IMPACT** cone and plate(let) analyzer»
- 6) изменения на поверхности тромбоцита, связанные с его активацией АДФ:
 - Р-селектин, активированные гликопротеиновые рецепторы IIb/IIIa, образование тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов в ответ на стимуляцию АДФ (**проточная цитометрия**)

Клиническое применение оптической агрегатометрии

- Исследование индуцированной агрегации более полезно при исследовании больных с геморрагическими нарушениями
- Исследование индуцированной агрегации не используется у пациентов с риском развития тромбозов
- Мнение экспертов: эта область требует дальнейших исследований и стандартизации
- Метод не используется для мониторинга пациентов на антитромбоцитарной терапии, исключая научные исследования

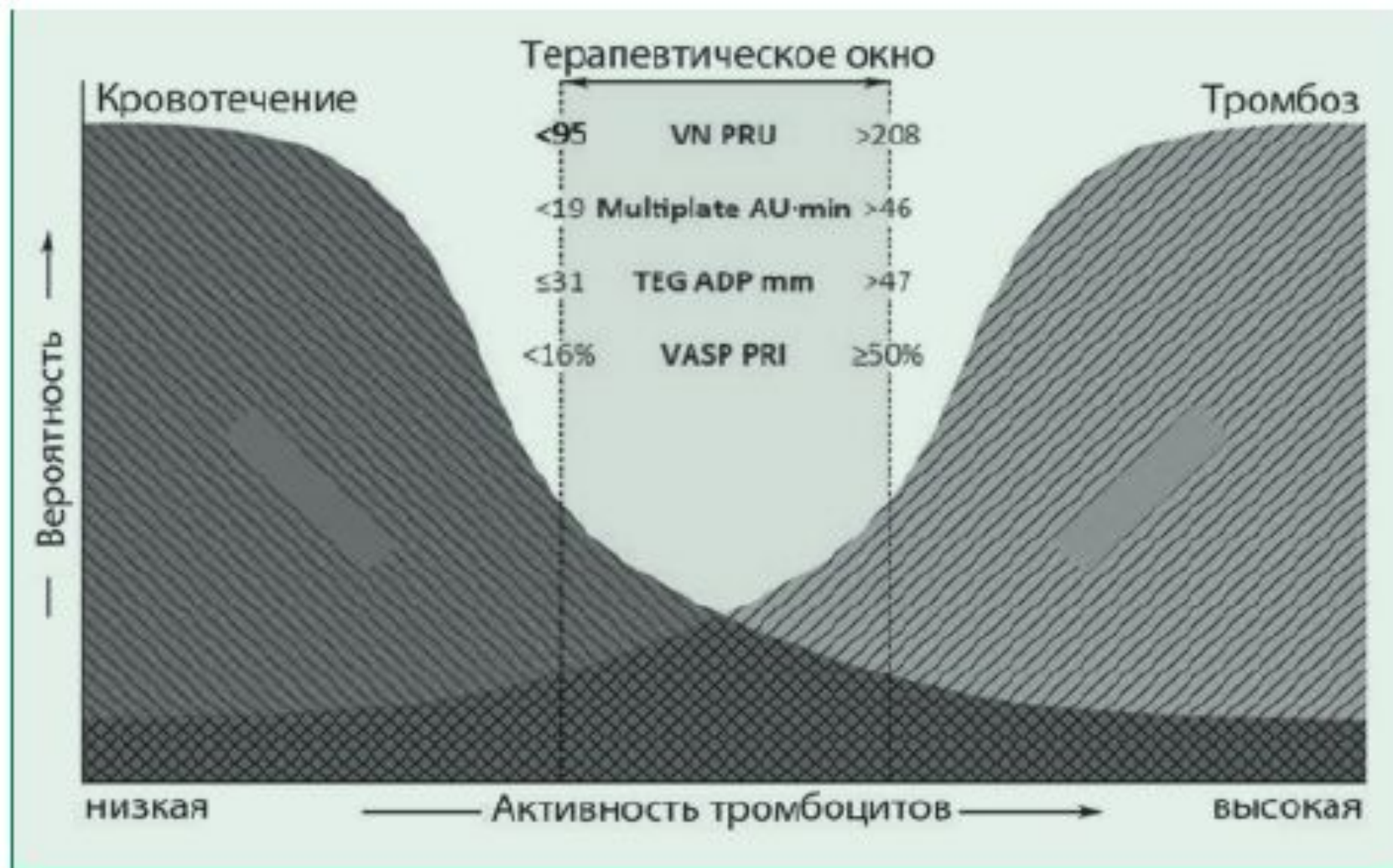
Recommendations for the standardization of light transmission aggregometry: a consensus of the working party from the platelet physiology subcommittee of SSC/ISTH

Контроль антиромбоцитарной терапии

Основные требования к агрегатометрии

- Простота использования
- Возможность тестирования у постели больного
- Минимизация контакта с цельной кровью
- Короткое время исследования
- **Стратифицированные значения теста**
- Отсутствие влияния тромбоцитопении/других нарушений

Визуализация терапевтического окна реактивности тромбоцитов



Роль тестирования активности тромбоцитов при антитромбоцитарной терапии, Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2014;10(6)

Тестирование функции тромбоцитов может быть рекомендовано пациентам, находящимся на двойной антитромбоцитарной терапии в следующих клинических ситуациях:

- 1. При высоком риске тромбоза стента в следующих случаях: повторные ОКС, некардиоэмболические инсульты, эпизоды острой ишемии нижних конечностей; тромбоз стента в анамнезе; пациент перенес множественное стентирование; диагностировано поражение ствола ЛКА или поражение единственного оставшегося сосуда, кровоснабжающего миокард**
- 2. При высоком риске развития кровотечения**
- 3. При подозрении на резистентность к одному из компонентов ДАТ, (включая выявление генотипов, носительство которых ассоциировано с резистентностью к клопидогрелу)**
- 4. Подозрение на наличие проблем с приверженностью к лечению**
- 5. При подготовке к проведению АКШ или другого, в том числе внекардиального оперативного вмешательства**
- 6. При назначении воспроизведенного (дженерического) клопидогрела, замене клопидогрела одного производителя на клопидогрел другого производителя, замене тикагрелора или просугрела на клопидогрел для оценки эффекта отмены препарата**

РОЛЬ ТЕСТИРОВАНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ТРОМБОЦИТОВ В ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ АНТИТРОМБОЦИТАРНУЮ ТЕРАПИЮ

Заключение междисциплинарного Совета Экспертов Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Российского научного общества специалистов по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению, Национальной ассоциации по борьбе с инсультами, Национального научного общества воспаления

Спасибо за внимание

